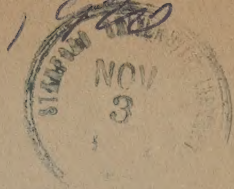


THESIS

AMSTERDAM



BIJDRAGE TOT DE
PHARMACIE VAN FORMALDEHYDE,
HEXAMETHYLEENTETRAMINE EN
DE DAARUIT BEREIDE PREPARATEN

D. VAN OS

~~RECEIVED~~
~~LIBRARY~~
~~AMSTERDAM~~
~~UNIVERSITY~~

BIJDRAGE TOT DE PHARMACIE VAN
FORMALDEHYDE, HEXAMETHYLEENTETRAMINE
EN DE DAARUIT BEREIDE PREPARATEN.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

BIJDRAGE TOT DE PHARMACIE VAN
FORMALDEHYDE, HEXAMETHYLEEN-
TETRAMINE EN DE DAARUIT BEREIDE
PREPARATEN.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR
IN DE ARTSENIJBEREIDKUNDE AAN DE UNIVER-
SITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN
RECTOR MAGNIFICUS JHR. DR. J. SIX, HOOGLEE-
RAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJS-
BEGEERTE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
OP WOENSDAG 30 JUNI 1920, DES NAMIDDAGS
TE DRIE UUR, IN DE AULA DER UNIVERSITEIT,

DOOR

DIRK VAN OS,
GEBOREN TE NAALDWIJK.



Aan mijn Vrouw.

Bij de voltooiing van dit proefschrift zeg ik dank aan de Hooggeleerden en Lectoren van de Universiteit te Utrecht, die tot mijne wetenschappelijke vorming hebben bijgedragen.

Voor al U, Hooggeleerde SCHOORL, ben ik veel verschuldigd voor de wijze, waarop gij de lust tot wetenschappelijk werk bij mij opwektet. Uw onderwijs en Uwe wijze van werken hadden destijds voor mij eene groote bekoring; in latere jaren heb ik ze nog meer leeren waardeeren, waar zij een krachtige steun waren bij mijn werk en mij meermalen in staat stelden moeilijke vraagstukken tot oplossing te brengen.

Gaarne grijp ik de gelegenheid aan U, Hooggeleerde VAN DER WIELEN, hooggeachte Promotor, hartelijk dank te zeggen voor de groote welwillendheid, die U mij steeds betoond hebt.

Behalve dat Gij Uw laboratorium, ook op ongelegen uren, voor mij opensteldet, vond ik U steeds bereid mij met alle inlichtingen en raadgevingen te steunen. Uwe ruime praktische ervaring en uitgebreide literatuurkennis waren voor mij als eene frissche bron, die Gij ter mijner beschikking steldet en waaruit ik ten allen tijde kon putten. Zeer erkentelijk ben ik U, dat Gij mij hebt willen helpen, dit geschrift aan zijn doel te doen beantwoorden.

Ook U, Mej. HUBER, ben ik dankbaar voor de hulp, die Gij mij steeds hebt willen verleen.

INHOUD.

	Bladzijde.
Inleiding	1—3
HOOFDSTUK I.	
Overzicht van de formaldehyde preparaten. . . .	4—16
HOOFDSTUK II.	
Overzicht van de hexamethyleentetramine preparaten .	17—21
HOOFDSTUK III.	
Formaldehydezeepoplossing	22—40
HOOFDSTUK IV.	
Het aantoonen en de quantitatieve bepaling van hexamethyleentetramine	41—48
HOOFDSTUK V.	
Verbindingen van hexamethyleentetramine met zuren .	49—58
HOOFDSTUK VI.	
Nieuwe verbindingen van hexamethyleentetramine .	59—66
HOOFDSTUK VII.	
De eigenschappen van hexamethyleentetramine . .	67—71
HOOFDSTUK VIII.	
Hexamethyleentetramine en zijne verbindingen in het spijsverteringskanaal.	72—80
HOOFDSTUK IX.	
Hexamethyleentetramine en zijne verbindingen in de receptuur	81—86
Overzicht der resultaten	87—89
Stellingen	91—93



Bijdrage tot de Pharmacie van Formaldehyde, Hexamethyleentetramine en de daaruit bereide preparaten.

INLEIDING.

Nadat A. W. von Hofman in 1867 het formaldehyde ontdekt had, heeft het jaren geduurd alvorens het als een zeer belangrijk desinfectiemiddel toepassing heeft gevonden. Dit geschiedde eerst toen de desinfecteerende werking door de onderzoeken van Bokorny (Apoth. Zeit. 7, 347 (1892)), Trillat (Moniteur scientifique 1892, 492 door Pharm. Jahresb.), Berlioz (Nouv. Remèdes 1892, 100 door Pharm. Jahresb.), Aronson (Deutsch. Mediz. Wochenschr. 1892, 480 door Pharm. Jahresb.) en anderen gebleken was, en Schering in 1893 deze stof in den vorm van eene geconcentreerde oplossing in den handel bracht.

Het vormt ook nu nog in verschillende verdunningen, mengsels en vooral ook met tal van verbindingen, waartoe het als grondstof dient, eene groote groep van geneesmiddelen, die noode uit onzen artsenijschat gemist zou kunnen worden.

Zijne eigenschappen als desinfectiëns en ook als desodorans berusten op de mogelijkheid, om met de meest uiteenlopende stoffen verbindingen aan te gaan. Zijne, daarmee in verband staande, verhardende werking op eiwitstoffen en zijne giftige invloed op lichaamseiwitten maakten het voor inwendig desinfectiemiddel ongeschikt.

Als zoodanig komt het tot zijn recht in den vorm van zijne ammoniakverbinding, het urotropine of hexamethyleentetramine, dat het eerst door Bardet en Laquer (Nouv. Remèdes 1894, 172 door Pharm. Jahresb.) en onafhankelijk van hen door Nicolaier (Deutsch. Mediz. Wochenschr. 1895, 541 door Pharm. Jahresb.), speciaal als desinfectiëns der urinewegen werd aanbevolen. Vooral in de laatste jaren is het gebruik van hexa-

methyleentetramine en zijne verbindingen sterk toege-
nomen.

De litteratuur van formaldehyde en zijne verbindingen is zeer uitgebreid en het zou buiten de grenzen van dit proefschrift gaan, om alle gegevens en onderzoeken, waarvan kennis genomen werd, in zijn geheel weer te geven, hoe belangwekkend vele dezer onderzoeken ook mogen zijn.

De scheikunde van formaldehyde is onbegrensd en de toepassing van dit lichaam in de techniek er mede evenredig. Er dient slechts gewezen te worden op het gebruik van formaldehyde in de anilinekleurstoffen-industrie, leerlooierijen, papier- en cartonfabricage, in de photographie, voor de verwerking van edele metalen, voor de bereiding van kunstharsen als het bakeliet, van galalith, een condensatieproduct met caseïne, dat weer als grondstof dient voor vele huishoudelijke en luxe artikelen.

Hexamethyleentetramine vindt toepassing voor de absorptie van gassen in gasmaskers, terwijl den laatsten tijd de stof zelf en de verbindingen met metaalzouten gebruikt worden als vulcanisatieversnellers in de rubberindustrie.

Naast de groote toepassing in de techniek, neemt die in de geneeskunst als desinfectiemiddel, desodorans en conserveermiddel in de histologie eene belangrijke plaats in. Het scheen mij gewenscht ter illustratie van de talrijke vormen, waarin formaldehyde wordt aangewend, een overzicht te geven van die formaldehydevverbindingen, die als geneesmiddel aanbevolen worden en daarbij meer de aandacht te schenken aan bepaalde mengsels en verbindingen, die in de laatste jaren in toenemende mate gebruikt worden, zooals de formaldehydezeepoplossingen en de verbindingen van hexamethyleentetramine met organische en anorganische zuren. Waar de meeste dezer geneesmiddelen met een omschreven therapeutisch doel worden aanbevolen, heb ik mij ten doel

gesteld, na te gaan in hoeverre samenstelling, eigenschappen, wijze van voorschrijven, receptuur, absorptie en ontleding in het lichaam en de uitscheiding met de urine kunnen medewerken dit therapeutisch doel te bereiken.

Vele vragen, die bij mij opkwamen bij de studie dezer verbindingen, liggen buiten het terrein van den pharmaceut. Waar dit het geval is, heb ik ze van pharmaceutisch standpunt uit gezien en, waar mogelijk, door eigen onderzoek getracht ze op te lossen.

HOOFDSTUK I.

Overzicht van de formaldehyde preparaten.

§ 1. FORMALDEHYDE.

Formaldehyde is voor het eerst als veertig procentige oplossing door Schering in 1893 (Pharm. Jahresbericht 28, 312 (1893)) in den handel gebracht onder den naam „formaline” en later in de meeste pharmacopeeën opgenomen als *Solutio Formaldehydi*.

Solutio Formaldehydi wordt door de Pharm. Ned. Ed. IV beschreven als een kleurlooze heldere, scherp prikkelend riekende neutrale of zwakzure vloeistof, die 33—34 % formaldehyde bevat. Deze oplossing wordt in geconcentreerden vorm gebruikt voor de ontwikkeling van formaldehydegas bij desinfectie van ruimten en voorwerpen en uitsluitend in verdunningen bij gebruik in vloeibaren vorm. Als algemeen antisepticum gebruikt men een $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ % oplossing, als oogwater $\frac{1}{20}$ %, als inhalatiemiddel 1 %.

Voor het steriliseeren van catgut legt men ruw catgut 24 uren in een 20 % formaldehydeoplossing en bewaart men het, na drogen, in een $\frac{1}{2}$ % oplossing, waarbij het catgut tien dagen lang steriel blijft, indien het aan infectie door luchtbacteriën wordt blootgesteld. Te sterke inwerking van formaldehyde is echter niet gewenscht in verband met zijne verhardende werking. Verdere vormen, waarin formaldehydeoplossing aangewend wordt, zijn de volgende:

Formalith, een met formaldehydeoplossing gedrenkte infusoriënaarde, die 20 % formaldehyde bevat. Het kwam in den handel in den vorm van pastilles, ten gebruike bij de Scheringsche formaldehydelamp. Later zijn deze pastilles vervangen door die met paraformaldehyde (Pharm. Jahresber. 28, 314, (1893)).

Formalton, een strooipoeder met 12 % formaldehyde, waarvan het constituens niet nader wordt vermeld.

Formatol, eveneens een strooipoeder met 12 % formaldehyde (Pharm. Z. H. **49**, 458 (1908)).

Formazol, een inhalatiemiddel met 80 % formaldehydeoplossing en kleine hoeveelheden jodoform, chloralhydraat, terpeen en menthol (Pharm. Z. H. **42**, 458. (1901)).

Forminol, een formaldehyde bevattende emulsie. aanbevolen tegen fluor albus (Pharm. Z. H. **46**, 275 (1905)).

Formocallistan, een formaldehyde plantenslijmoplossing, aanbevolen tegen jicht (Pharm. Z. H. **50**, 685 (1909)).

Formoform, een strooipoeder met 0.13 % formaldehyde, 34.44 % zinkoxyde, 65.17 % zetmeel en 1.25 % thymol. (Pharm. Z. H. **44**, 439 (1903)).

Melioform, een mengsel, bestaande uit 25 gram Solutio Formaldehydi. 15 gram Solutio Acetatis aluminici, 2.5 gram Glycerinum en Aqua ad 100 gram.

Trikresol-formaline wordt gebruikt in de tandheeskunde; het is een mengsel van formaline en trikresol in de verhouding 1 : 1 en 1 : 2 (Merek's Jahresber. **21**, 121 (1907)).

Om polymerisatie van formaldehyde tot paraformaldehyde te voorkomen, waarbij de oplossing melkweit en geleiachtig wordt, voegt men stoffen toe, die de polymerisatie moeten tegengaan. Als zoodanig kent men:

Formobas, een 35 % formaldehyde-oplossing, met 0.23—1.5 % borax (Pharm. Z. H. **51**, 619 (1910)).

Formobor, een vloeistof met 4 % formaldehyde en 1.5 % borax (Arb. Kais. Ges. Amt. **26**, Heft 2 (1907)).

Formochlor of formochlorol, een formaldehyde-oplossing met een weinig calciumchloride (Pharm. Z. H. **38**, 222 en 410 (1897)).

De polymerisatie heeft plaats, wanneer de formaldehyde-oplossing bij lage temperatuur, vooral beneden 0°. bewaard wordt. Door kleine hoeveelheden paraform

is de vloeistof reeds wit en geleiachtig en niet gemakkelijk meer te filtreeren. Men kan de vloeistof weer helder maken door ze te verwarmen. Bij afkoeling wordt de vloeistof echter meestal weer troebel. Heeft de oplossing langer dan 10 dagen in de koude gestaan, dan lost het paraform ook bij verwarmen niet meer op.

De troebele vloeistof bevat in den regel echter slechts zeer weinig paraformaldehyde; het gehalte aan formaldehyde is slechts in geringe mate achteruitgegaan en in den regel zal het gebruiken van eene troebele vloeistof geen bezwaar opleveren.

§ II. FORMALDEHYDE ALS ONTSMETTINGSMIDDEL VAN RUIMTEN EN VOORWERPEN.

Een zeer ruim gebruik vindt formaldehyde in gasvormigen toestand als desinfectiemiddel van localiteiten, voorwerpen van groote en kleine afmeting, welke niet door formaldehyde in waterige oplossingen kunnen ontsmet worden.

Ter verkrijging van formaldehydegas dienen twee vormen, n.l. de *Solutio Formaldehydi* en het polymerisatieproduct *Paraformaldehydum*.

Een eerste eisch voor een goede ontsmetting is, dat gelijktijdig met de formaldehydedamp zooveel waterdamp ontwikkeld wordt, dat de te ontsmetten ruimten er mee verzadigd zijn. Alle bacteriën, tot welke de formaldehydedamp kan doordringen en meestal ook hunne sporen worden onmiddellijk gedood.

Het formaldehydegas en de waterdamp worden ontwikkeld met behulp van een spiritus-, gasbrander of kolenvuurtje, of men vermengt paraform vooraf met chemicaliën of brandbare stoffen, zoodat na aansteken of toevoeging van water de ingetreden chemische reactie zooveel warmte ontwikkelt, dat een gedeelte van het paraform tot formaldehydegas omgezet wordt.

Is water aanwezig, dan ontstaat tevens de benoodigde

hoeveelheid waterdamp. Daar dikwijls aan paraformchemicaliën worden toegevoegd, die sterke oxydantia zijn, zooals kaliumpermanganaat, chloorkalk en kaliumnitraat, verbrandt een gedeelte van het formaldehyde tot mierenzuur, en is het nuttig effect van dergelijke mengsels kleiner dan bij ontwikkeling van formaldehyde uit eene waterige oplossing. De meest bekende mengsels voor directe formaldehydeontwikkeling zijn:

Formatolbriketten, welke den vorm hebben van rookkaarsen en 50.60 % formaldehyde bevatten in den vorm van paraform.

Formangan- en formanganatetabletten, bestaande uit een formaldehyde en kaliumpermanganaat.

Formanganate desinfectors, cementbriketten met kaliumpermanganaat, waarop bij ontsmetting formaldehydeoplossing gegoten wordt.

Paraformaldehyde met ongebluschte kalk. Bij toevoeging van water wordt formaldehyde ontwikkeld. (Schering Chem. Zeit. **24**, 200 (1900)).

Paraformaldehyde met metaalperoxyden. Bij watertoevoeging ontstaat eene heftige ontleding, waarbij, onder invloed van het gevormde alkali, formaldehyde gevormd wordt. A. Eichengrün (Ztschr. f. Angew. Chemie **19**, 1112 (1906)), G. Wesenberg (Hyg. Rundschau **16**, 1241 (1906)), G. Fendler en W. Stüber (Ztschr. f. Angew. Chemie **21**, 2018 (1908)) en von Strunk (Apoth. Zeit. **23**, 302 (1908)) bepaalden de hoeveelheid paraform, die tot formaldehydegas werd omgezet. Von Strunk vond, dat 25 % van de paraform formaldehydegas opleverde, terwijl de rest tot mierenzuur geoxydeerd werd.

Formaldehyde met kalk. Von Huber en Bickel (Münch. Mediz. Wochenschr. **54**, 1783 (1907)), bevelen een mengsel aan van 3 kilogram versch gebluschte kalk, 9 liter water en 3 liter formaline (40 %).

Formaldehyde met kaliumpermanganaat. Voor de 100 M³ ruimte achten Doerr en Ranhitschek (Wien. klin.

Wochenschrift 1907 No. 24), een mengsel van 2 kilogram kaliumpermanganaat, 2 kilogram formaline en 2 kilogram water voor een duur van zes uren het beste.

Paraform en chloorkalk. G. Carteret (Compt. rendus 46, 819 (1908)), beveelt 1 deel paraform, 1 deel chloorkalk en 3 deelen water aan, welk mengsel heftig formaldehyde en sporen chloor ontwikkelt.

Paraform en kaliumpermanganaat. G. Lockemann en F. Croner (Desinfektion 2, 543 (1909)) hebben gevonden, dat een mengsel van 10 deelen paraform met 22—30 deelen kaliumpermanganaat en 22—25 deelen water de gunstigste, n.l. 40—50 %, opbrengst aan formaldehyde ontwikkelt.

H. A. Gins (Desinfektion 5, 255 (1912)) geeft een voorschrift voor een goedkooperen vorm van het kaliumpermanganaatmengsel, en wel een, dat bestaat uit 10 deelen formaline (40 %), 10 deelen water, 10 deelen calciumoxyde en 3 deelen kaliumpermanganaat.

Thöni en Geilinger (Mitt. Schweiz. Ges. Amt. 1914. 95, door Pharm. Weekbl. 51, 1372 (1914)) komen tot hetzelfde mengsel en hoeveelheid voor 100 M³ ruimte als Doerr en Ranhitschek.

Paraform en chloorkalk. Carteret (Presse Medicale 1909, 480) beveelt eveneens onder den naam aldogène-methode een mengsel aan van 1 deel paraform, 2 deelen chloorkalk en 3 deelen water.

Formaldehyde met krijt en methylalcohol, welk mengsel na toevoeging van geconcentreerd zwavelzuur formaldehyde ontwikkelt. A. Hauswirth (Deutsch. Mediz. Wochenschr. 1913, 1878).

Paraform met natriumchromaat en zwavelzuur. S. G. Dixon (Am. Journ. of Pharm. 87, 62 (1915)) vervangt kaliumpermanganaat door natriumchromaat en zwavelzuur.

D. G. J. Bolten (Pharm. Weekblad 55, 60 (1918)) vergeleek de kalk- en kaliumpermanganaat-methode, waarbij hij vond, dat de eerste even snel werkte als de

tweede, maar ook voordeliger, daar bij de laatste 20% formaldehyde geoxydeerd werd.

Desinfectie met formaldehydegas, ontwikkeld uit formaldehydeoplossing of paraform door verwarming, geschiedt meest volgens de volgende methoden in bijzonder geconstrueerde apparaten:

Methode van Trillat met formochlorol, formaldehydeoplossing met wat ch'oorcalcium er in opgelost om de polymerisatie tegen te gaan.

Methode van Rosenberg met Holzinol, eene oplossing van 1 deel menthol en 17.5 deelen formaldehyde in 81.5 deelen methylalcohol.

Methode Walther-Schlossmann met glykoformal, een mengsel van 75 deelen formaldehydeoplossing, 15 deelen water en 10 deelen glycerine.

Breslauer methode, waarbij formaldehyde ontwikkeld wordt door het Breslauerapparaat uit formaldehydeoplossing.

Scheringsche methode, waarbij het gas en de waterdamp ontwikkeld worden uit paraformpastilles en water in de Scheringsche gecombineerde Aesculaaplamp.

Voor de desinfectie van ruimten onderscheidt men drie typen van apparaten:

het pastille-apparaat, pastilles van 1 gram paraform worden tegelijkertijd met eene hoeveelheid water verdampt (apparaat van Schering);

het verdampings-apparaat, waarbij het formaldehyde uit eene oplossing met de benodigde hoeveelheid water verdampt wordt (Breslauer apparaat);

het spray-apparaat, waarbij het formaldehyde tegelijk met waterdamp door een douche in den vorm van een fijnen nevel gespreid wordt. Men krijgt daarbij een sterke luchtstroom, die de desinfecteerende dampen verspreidt (apparaat volgens Baumann).

Bij zeven uren inwerking heeft men per M³ ruimte

2 gram formaldehyde = 5 cM³ formaline noodig. Bij inwerking gedurende 3 uren zijn de hoeveelheden 3 gram of 7.5 cM³ formaline. Na de inwerking neemt men de overmaat formaldehyde weg door ammoniakdamp, onder vorming van hexamethyleentetramine.

§ III. FORMALDEHYDEZEETPOPLOSSING.

Onder formaldehydezeetpoplossingen verstaat men mengsels van formaldehydeoplossing met kali- of natronzeep van vet- of harszuren of eene verdunning ervan, soms onder bijvoeging van spiritus en reukstoffen.

Het gebruik van formaldehydezeetpoplossing neemt ook in ons land sterk toe. De vloeistof combineert in zich de reinigende en emulgeerende werking van de zeep met de bacteriëndoodende werking van het formaldehyde en wordt veelal gebruikt voor handendesinfectie, ontsmetting van instrumenten en andere voorwerpen. In de verschillende preparaten, die in den handel voorkomen, wisselt het formaldehyde en zeepgehalte zeer sterk en waar deze stoffen den grondslag vormen van de werkzaamheid der oplossing zou zeker een constant preparaat met scherp omschreven formaldehyde- en vetzuurgehalte den voorkeur verdienen boven de zeer uiteenlopende handelspreparaten.

Van deze laatste zijn de voornaamste:

Belloform, bestaande uit hoogkokende koolwaterstoffen, zeep, kresolen en formaldehyde of hunne condensatieproducten. (Merck's Jahresber. 20, 60 (1906)).

Festoform, dat bereid wordt volgens D. R. P. 163323 uit drie deelen formaldehyde en één deel natronzeep. Van stearinezeep zijn slechts twee deelen zeep noodig voor het harden van 100 deelen formaldehydeoplossing. Het wordt gebruikt in den vorm van geparfumeerde tabletten en pastilles als wonddesinfectiëns en ook voor de bereiding van een reukzout en huidcrème. (Apoth. Zeit. 21, 181 (1906)).

Formaldehyd. dericinat, een 50 % formaldehyde-zeepoplossing, die gebruikt wordt als antisepticum en waschmiddel. (Pharm. Z. H. **46**, 818 (1905)). Dericinat beteekent, dat het preparaat bereid is uit Oleum Dericini, een door de Chemische fabriek Flörsheim in den handel gebracht preparaat bereid door ricinusolie zoolang te verhitten tot de temperatuur na één uur 300° is en de verwarming voort te zetten tot 10—12 % gewichtsverlies verkregen is. De oplosbaarheden van deze stof zijn omgekeerd aan die van ricinusolie, zij is onoplosbaar in spiritus en azijnzuur, oplosbaar in minerale oliën.

Formaldehyd soap Houghton, een vloeibare olijfoliezeep met 5 % formaldehyde.

Formaldehydezeepoplossing naar Unna, een overvette zeep met 5 % formaldehyde.

Formaldehydezeep Hell, een vloeibare zeep met 10 % formaldehyde.

Formaldehyd-saponat, waarvan nadere gegevens omtrent samenstelling ontbreken.

Formaldehyd-sapen, (Merck's Jahresber. **20**, 241 (1906)), eveneens van onbekende samenstelling.

Formasol zeep, in verschillende soorten in den handel als formasol solidum, formasolkresol, formasolkresol-zeep.

Formosapolentum, van onbekende samenstelling.

Formosaprol en saprol, (Pharm. Z. H. **52**, 718 (1911)), eveneens van onbekende samenstelling.

Formlution A, eene zeepoplossing met 15 % formaldehyde. Voor algemeene desinfectie als 1—3 % oplossing gebruikt.

Formlution M, van onbekende samenstelling; voor medicinale doeleinden aanbevolen.

Formlution rein, 15, 25 en 50 % formlutionen, gebruikt in 0.5, 1 en 1.5 % oplossing voor desinfectie van wonden, handen, instrumenten.

Formlution roh, 15 en 20 % formlutionen, gebruikt voor huishoudelijke en landbouwkundige doeleinden.

zooals ontsmetting van zalen, stallen, afvalwateren. enz. (Pharm. Z. H. **56**, 376 (1915)).

Formysol, (Pharm. Z. H. **55**, 937 (1914)).

Lysitol, beide van onbekende samenstelling.

Lysoform, bereid volgens D. R. P. 141744, uit kali-zeep en formaline. (Apoth. Zeit. **18**, 322 en 706 (1903)).

Lysoform-carbol, een mengsel van lysoform en ruw carbolzuur, dat negenmaal minder giftig is dan zuiver carbolzuur. (Merck's Jahresber. **16**, 111 (1902)).

Morbicid, een bruine dikke vloeistof, bestaande uit een kaliharszeep met 12 % formaldehyde. Morbicid G, aanbevolen voor gynaecologische doeleinden; het bevat naast harszeep ook oliezeep met 12 % formaldehyde. (Pharm. Zeit. **53**, 590 (1908)).

Sapoform, bevat 22.5 % kresol, 44 % formaline en een neutrale zeep. (Pharm. Z. H. **47**, 1006 (1906)).

Sapoformol, onbekend van samenstelling.

§ IV. CONDENSATIEPRODUCTEN MET FORMALDEHYDE.

Formaldehyde gaat met tal van stoffen losse verbindingen aan, die in den regel weer gemakkelijk ontleden en dan formaldehyde afgeven. Het gehalte van formaldehyde is meestal wisselend.

Met de volgende stoffen gaat formaldehyde condensaties aan:

Caseïne (Merck's Jahresber. **10**, 29 (1896)). Ook wordt eene caseïne formaldehydverbinding bereid volgens D. R. P. 136565 (Pharm. Z. H. **54**, 1074 (1913)):

cellulose en zetmeel. Deze condensatie geschiedt bij aanwezigheid van verdunde alkaliën, D. R. P. 179590 (Chem. Zeit. **31**, 115 (1907));

dextrine volgens D. R. P. 155567 (Pharm. Z. H. **47**, 30 (1906));

eiereiwit, genaamd protogen en ovoprotogen, volgens D. R. P. 102.455 (Pharm. Z. H. **54**, 1073 (1913));

gelatine, onder den naam van glutol, volgens D. R.

P. 91505 (Pharm. Z. H. **54**, 1074 (1913)) en volgens Lumière en Seyewitz (Rev. gen. Chimie. pur. appl. 1908, 295);

houtteer volgens D. R. P. 184269 (Chem. Zeit. **31**, Rep. 223 (1907)) en volgens Lingner (Chem. Zeit. **35**, Rep. 216 (1911)), Empyroform (Merek's Jahresber. **17**, 62 (1903));

ichthyolsulfozuur, ichthoform (Pharm. Z. H. **41**, 156 (1900)) en (Pharm. Z. H. **42**, 314 (1901)) geheeten. Eene zelfde verbinding is thioline (Pharm. Z. H. **46**, 316 (1905)).

Kinaloöizuren. Chinoform is het neerslag, verkregen door toevoeging van formaldehyde aan het extract van kinabast bij aanwezigheid van zoutzuur. De Vrij (Pharm. Weekbl. 1896 No. 44).

Melksuiker en andere suikers. Aanvankelijk werd door Oppermann en Gochde in het Engelsch Patent No. 6653 eene methode aangegeven ter bereiding van eene formaldehydesuikerverbinding, die de formule $C_{12} H_{22} O_{10} CH_2 O$ zou hebben, terwijl Rosenberg meende eene verbinding van melksuiker met formaldehyde van de formule $C_{12} H_{22} O_{11} H_2 O \cdot 5 CH_2 O$ gevonden te hebben, welke hij pentamenthanolmaltosot noemde.

Formaldehyde geeft echter met melksuiker slechts zeer losse verbindingen, waaruit door verhitten alle formaldehyde is te verdrijven.

J. Lorenzen (Apoth. Zeit. **24**, 850 en 941 (1909)) en W. Osborne (Apoth. Zeit. **24**, 942 (1909)) bewijzen in tegenstelling met Rosenberg (Apoth. Zeit. **24**, 881 (1909)), dat er geene vaste verhouding van melksuiker tot formaldehyde bestaat. Eene zeer uitvoerige studie over verbindingen van suikers met formaldehyde vindt men van Heiduschka en Zirkel in het Archiv der Pharmacie **254**, 456 (1916), waar zij o. a. tot de conclusie komen, dat de verhouding van formaldehyde tot suiker in formaldehydebiosen niet overeenstemt met de moleculairgewichten of geheele veelvouden daarvan, doch

dat deze verhouding geheel afhankelijk is van de hoeveelheden en van de omstandigheden, waaronder men deze stoffen op elkander laat inwerken. De verbinding van melksuiker met formaldehyde wordt gebruikt in tabletvorm voor desinfectie van mond- en keelholte. De werking berust op het afsplitsen van formaldehyde door het speekselvocht. De tabletten bevatten meestal 10 mgr. formaldehyde per tablet.

De meest bekende buitenlandsche producten zijn de formamint-, formacit-, formaron-, (Pharm. Z. H. **52**, 1083 (1911)) formarose (Pharm. Z. H. **51**, 991 (1910)) en formlactoltabletten (Pharm. Z. H. **51**, 51 (1910)), terwijl het Hollandsche fabrikaat, de saccharoformtabletten, ook bevattend 10 mgr. formaldehyde, gebonden aan melksuiker, de buitenlandsche tabletten volkomen kan vervangen.

Moutextract volgens D. R. P. 255.671 (Chem. C. **84**, I, 574 (1913)).

Perubalsem volgens D. R. P. 208.833 (Apoth. Zeit. **24**, 400 (1909)).

Proteïne en albumine volgens D. R. P. 118.353 en D. R. P. 118.496 (Pharm. Z. H. **54**, 964 (1913)).

Wolvet, in combinatie met talk, versch geprecipiteerd krijt, zinkoxyde en zetmeel tot een zalf, laniform geheeten (Merck's Jahresber. **14**, 91 (1900)).

Zetmeel volgens D. R. P. 201.436 (Pharm. Zeit. **53**, 799 (1908)).

Bismutose (bismutheiwitverbinding) volgens D. R. P. 150.201 (Pharm. Z. H. **54**, 960 (1913)).

Een overzicht van verbindingen van formaldehyde met eiwit en eiwitachtige lichamen, en van looizuur en looizuurverbindingen vindt men van de hand van G. Cohn in de Pharm. Z. H. **54**, 578 en 1074 (1913).

§ V. METHYLEENVERBINDINGEN.

Formaldehyde gaat met tal van stoffen verbindingen

aan, waarbij water uittreedt en één stof meer methyleengroepen in de verbindingen worden gebracht.

Zoo gaat formaldehyde verbindingen aan met:

Phenol, met formule $C_6H_4(OH)CH_2OHCH_2O$, phenylform geheeten (Merck's Jahresber. **20**, 221 (1906)).

Phenolen en kresolen volgens D. R. P. 237.786 (Chem. C. **82**, II, 920 (1911)).

Halogeenphenolen en ammoniak volgens D. R. P. 200.064 (Pharm. Zeit. **53**, 694 (1908)).

Resorcine en jodium volgens D. R. P. 20991 (Pharm. Z. H. **52**, 135 (1911)).

Guajacol, onder den naam methyleenguajacol en pulmoform (Pharm. Z. H. **42**, 500 (1901), **43**, 64 (1902) en **48**, 211 (1907)).

Kreosoot, onder den naam methyleenkreosoot en pneumin (Pharm. Z. H. **42**, 500 (1901) en **48**, 211 (1907)).

Menthol, eugenol en eucalyptol (Apoth. Zeit. **22**, 259 (1907)).

Nucleinezuur volgens D. R. P. 140.028 en 141.378 (Pharm. Z. H. **54**, 1075 (1913)).

Hippuurzuur, hippol geheeten volgens D. R. P. 148.669.

Salicylzuur en jodium, welke de verbinding $C_{15}H_{10}O_6J_2$ geven, die als formidin in den handel komt (Pharm. Z. H. **48**, 315 (1907)).

Tannine of galluslooizuren, welke methyleenditanine $CH_2(C_{14}H_9O_9)_2$ vormen. Het komt onder verschillende namen in den handel, n.l. als formatannine, tabboform (Merck's Jahresber. **9**, 11 en 123 (1895)) en als tannisol (H. Wolfrum, Pharm. Z. H. **47**, 563 en 1006 (1906)).

Tannine en thiouream volgens D. R. P. 146.612 (Apoth. Zeit. **20**, 100 (1905)).

Broomtannine en ureum, bromotan geheeten (Pharm. Zeit. **51**, 343 (1906)).

Gebromeerde looistoffen en ureum volgens D. R. P. 180.864 (Chem. Zeit. **31**, Rep. 114 (1907)).

Galluszuur en ureum en galluszuur en urethaan volgens D. R. P. 171.788 (Pharm. Jahresber. **41**, 255 (1906)).

Haematoxyline, onder den naam almateïne (G. Asstolfoni, Boll. Chim. Farm. **11**, 363 (1908) door Pharm. Jahresber. **43**, 244 (1908)).

Cotoïne, methyleencotoïne of fortoïn geheeten. $\text{CH}_2 (\text{C}_{14}\text{H}_4\text{O}_4)_2$ (Pharm. Z. H. **41**, 424 (1900)).

Aloïne, formaloïn of aloïinformal genaamd $\text{CH}_2 \text{C}_{17} \text{H}_{16} \text{O}_7$ volgens D. R. P. 86449 (Pharm. Jahresber. **31**, 509 (1896)).

Xanthine en constitutieproducten volgens D. R. P. 254.488 (Chem. C. **84**, I, 197 (1913)).

Antipyrine geeft methyleendianipyrine $\text{CH}_2 (\text{C}_{11} \text{H}_{11} \text{N}_3 \text{O}_2)$ formopyrin geheeten (Pharm. Z. H. **37**, 382 en 800 (1896)).

Antipyrine en bromium geven methyleentetrabroomantipyrine; antipyrine en jodium geven methyleentetrajoodantipyrine (G. Patein, Bull. d. l. Soc. Chim. (3) **23**, 600 (1904)).

Cotarnine geeft methyleendicotarnine. dat bereid wordt volgens D. R. P. 245.622 (Berl. Ber. **45**, 1171 (1912)).

Hydrocotarnine geeft methyleendihydrocotarnine (Freund en Daube, Berl. Ber. **45**, 1183 (1912)).

Papaverine geeft methyleendipapaverine (Koenigs, Berl. Ber. **32**, 3612 (1899)).

Acetamide, formicine geheeten. $\text{CH}_3 \text{CO N H CH}_2 \text{OH}$. dat bereid wordt volgens D. R. P. 164.610 (Apoth. Zeit. **21**, 19 (1906)).

Amiden van eenbasische zuren. zooa's benzamide, salicylamide volgens D. R. P. 157.355 (Pharm. Z. H. **47**, 672 (1906)).

Natriumbisulfiet, fonabisit geheeten, (Vierteljahreschr. f. Prakt. Pharm. **10**, 131 (1913)).

Seleenwaterstof geeft seleenformaldehyde (Vanino en Schinner, Journ. Prakt. Chem. **91**, 261 (1915)).

HOOFDSTUK II.

Overzicht van de hexamethyleentetramine preparaten.

§ I. HEXAMETHYLEENTETRAMINE.

Deze verbinding is het eerst bereid door Butlerow in 1860 (Liebigs Annale **115**, 322 (1860)). Eerst in 1895, vooral na de onderzoeken van Nicolaier werd het als inwendig desinfectiens in de geneeskunst ingevoerd. De chemische formule is $(\text{CH}_2)_6 \text{N}_4$, opgebouwd uit zes moleculen formaldehyde en vier moleculen ammoniak onder uittreding van water. In de Aanvullingen en Wijzigingen I der Pharm. Ned. Ed. IV wordt het beschreven als kleur- en reukelooze, reguliere kristallen met zoetachtig brandenden smaak, die bij verhitting in een reageerbuis dampen ontwikkelen, welke rood lakmoespapier blauw kleuren en een amineachtigen en tegelijk prikkelenden reuk bezitten.

Behalve de identiteitsreacties, zuiverheidsreacties op alkali, metalen, sulfaten, chloriden, vrij ammoniak, organische verontreinigingen en asch, geeft de Pharmacopee eene quantitative bepaling, waarbij hexamethyleentetramine gesplitst wordt bij koken door zuur tot ammoniak en formaldehyde en de overmaat zuur wordt teruggetitreerd.

Een vorm, waarin hexamethyleentetramine in den handel komt, is ook een in water opbruisend hexamethyleentetramine bevattend poeder, **hexametine** geheeten (G. en R. Pezoldt en Süssz, Pharm. Z. H. **52**, 542 (1911)).

Blenophrosin is een mengsel van hexamethyleentetramine, kaliumnitraat en kawakawa (Merck's Jahresber. **26**, 248 (1912)).

§ II. VERBINDINGEN VAN HEXAMETHYLEENTETRAMINE.

Hexamethyleentetramine gaat met tal van stoffen

verbindingen aan, die in de geneeskunst toepassing vinden of voor geneeskundige doeleinden worden aanbevolen. Zoo kent men verbindingen met:

Bromium, dat een dibromide geeft, chrysoform geheeten en toegepast wordt als antisepticum in de veeartsenijkunde.

Jodium, evenzoo een diiodide gevende, onder den naam novojodin, speciaal als vervangmiddel van jodoform aanbevolen (Vierteljahresschr. f. Prakt. Pharm. **7**, 7 (1910)).

Waterstofperoxyde, C. van Girssewald (Berl. Ber. **45**, 2571 (1912)).

Ammoniak volgens D. R. P. 164.510 (Apoth. Zeit. **20**, 972 (1905)).

Jodoform, jodoformine gevende, bereid uit 26 deelen hexamethyleentetramine en 74 deelen jodoform. Het moet dienen als reukeloos vervangmiddel van jodoform. (Konteschweller, Pharm. Z. H. **36**, 651. 669. 684 (1895)).

Chloralhydraat, dat mono- en dichloralhexamethyleentetramine vormt. Deze verbindingen worden bereid volgens A. Leulier (Journ. de Pharm. Chimie 1912 II, 18), volgens D. R. P. 87933 (Pharm. Jahresber. **31**, 380 (1896) en L. Vanino en E. Seitter (Pharm. Z. H. **42**, 118 (1901)).

Methyljodide en methylsalicylaat. Er ontstaan met deze stoffen verbindingen, die met alkaliën een base vormen, welke base reageert met wijnsteenzuur, picrinezuur, chinazuur en looizuur, evenzoo met jodoform, chloral en phenolen. (K. Hock, Apoth. Zeitung **18**, 175 (1903)).

Methylrhodanide volgens D. R. P. 266.788 (Chem. Zeit. **37**, Rep. 693 (1913)). De verbinding wordt in den handel gebracht vooral voor gebruik in de tandheelkunde onder den naam rhodaform en bestaat uit 65.57 % hexamethyleentetramine en 34.43 % methylrhodanide. (Merek's Jahresber. **28**, 252 (1914)).

Aethylbromide, bromalin genoemd (Merek's Jahresber. **20**, 69 (1906)). De eigenschappen en eischen van

zuiverheid zijn beschreven door G. Moszler (Zeitschr. Allg. Oest. Apoth. Ver. **48**, 170 (1910)).

Resorcine, hetraline geheeten. (Pharm. Z. H. **44**, 491, 772, 780 (1903)). De eigenschappen en eischen van zuiverheid zijn aangegeven door G. Moszler (Zeitschr. Allg. Oest. Apoth. Ver. **48**, 170 (1910)).

Guajacol volgens D. R. P. 231.726 (Chem. C. **82**, I, 768 (1911)). De verbinding komt in den handel voor als hexamekol. Men kent hexamethyleentetraminedi- en -triguajacol.

Natrium acetaat, met formule $(\text{CH}_3)_6 \text{N}_4 \cdot 2\text{Na} \cdot \text{COO} \text{CH}_3 + 6\text{H}_2 \text{O}$, cystopurin geheeten. (Apoth. Zeit. **22**, 469 (1907) en **27**, 248 (1912)).

Lithiumcitraat, gebruikt onder den naam uresin.

Natriumcitraat, formurol geheeten. (Vierteljahr. schr. f. Prakt. Pharm. **3**, 231 (1906)). Volgens Zernik bestaat het uit een mengsel van 37.5 % hexamethyleentetramine en 62.5 % basisch natriumcitraat.

Tetrajoodypyrrol (Pharm. Jahresber. **35**, 301 (1900)).

Antipyrine, C. Mannich en W. Krösche (Archiv der Pharmacie **250**, 647 (1912)).

Arbutine volgens D. R. P. 250.884 (Chem. C. **83**, II, 1244 (1912)).

§ III. VERBINDINGEN VAN HEXAMETHYLEENTETRAMINE MET ZUREN.

Aanbevolen en toegepast in de geneeskunst worden verbindingen met:

Acetylsalicylzuur volgens D. R. P. 303.450 (Chem. Zeit. **42**, Rep. 109 (1918)).

Anhydromethyleencitroenzuur, helmitol of formanol geheeten. (Vierteljahresschr. f. Prakt. Pharm. **I**, 26 (1904)).

Boorzuur volgens D. R. P. 188.815 (Vierteljahresschr. f. Prakt. Pharm. **4**, 195 (1907)). Een goed en eenvoudig bereidingsvoorschrift is gegeven door van 't Sant (Pharm. Weekbl. **54**, 259 (1917)).

Boorzuur en citroenzuur geven hexamethyleentetramine-borocitraten, welke verschillende samenstelling hebben, afhankelijk van de verhouding, waarin de componenten bijeengevoegd worden. Athenstaedt en Redeker (Chem. C. **82**, II, 1394 (1911)).

Campherzuur volgens Engelsch Patent 21723 (Chem. Zeit. **37**, 142 (1913)). De verbinding komt in den handel als amphotropine (Merck's Jahresber. **26**, 247 (1912)).

Chinazuur geeft twee verbindingen, n.l.:

chinotropine I met 73 % chinazuur en 27 % urotropine en chinotropine II met 80 % chinazuur en 20 % urotropine.

Looizuren volgens K. Hock (Chem. Ind. 1898, 58) en volgens D.R.P. 95186 (Pharm. Z. H. **54**, 576 (1913)).

Deze verbindingen heeten tannon en tannopin.

Phenolmono- en polysulfozuren of hunne halogeenderivaten. Zij worden bereid volgens D. R. P. 124.231 (Vierteljahresschr. f. Prakt. Pharm. **4**, 195 (1907)).

Salicylzuur, saliformine of forminsalicylaat geheeten (Pharm. Z. H. **37**, 734 (1896)).

Sulfosalicylzuur, hexal geheeten, bestaande uit 1 molecuul hexamethyleentetramine en 1 molecuul sulfosalicylzuur en neohexal uit 1 molecuul hexamethyleentetramine en 2 moleculen sulfosalicylzuur.

Trichloorazijnzuur volgens Vanino (Archiv de Pharmacie **252**, 449 (1914)).

Behalve uit pharmaceutisch oogpunt hebben de hexamethyleentetramineverbindingen ook van chemische zijde veel belangstelling ondervonden. Vele schrijvers hebben zich met deze verbindingen beziggehouden en wordt de litteratuur hieronder volledigheidshalve vermeld, ook al vonden vele verbindingen nooit toepassing in de geneeskunde.

G. Colin. Overzicht van de urotropineverbindingen (Pharm. Z. H. **52**, 1172 (1911) en **53**, 28, (1912) en **54**, 987 (1913)).

G. Romijn (Ned. Tijdschr. Pharm. Chem. Tox. **7**, 169 (1895)) beschrijft bij zijne methode van het aantoonen van formaldehyde tal van hexamethyleentetramineverbindingen.

B. Grützner (Archiv der Pharm. **236**, 370 (1898)) beschrijft de verbindingen met anorganische zuren en metaalzouten.

M. Hoehnel (Archiv der Pharm. **237**, 692 (1899)) en Horton (Berl. Ber. **21**, 2000 (1888)) geven de halogeenderivaten.

Wohl (Berl. Ber. **19**, 1843 (1886)) beschrijft de verbindingen met joodaethylaat, joodmethylaate en methyleenjodide.

Moschatus en Tollens (Liebigs Ann. **272**, 271 (1893)) maakten verbindingen met zuren, één- en meerwaardige phenolen, terwijl dezelfde verbindingen worden beschreven door Grischkewitsch en Trochinowski (Journ. Russ. Phys. Chem. Soc. **41**, 1314).

L. Vanino en A. Schinner beschrijven ten slotte de verbindingen van metaalzouten met hexamethyleentetramine.

HOOFDSTUK III.

Formaldehydezeeoplossing.

§ I. INLEIDING.

De belangstelling, die de formaldehydezeeoplossing in den laatsten tijd als desinfectiemiddel getrokken heeft, dankt zij aan de belangrijke eigenschappen van hare componenten, de kalizeep en het formaldehyde.

Werd formaldehydezeeoplossing weinig gebruikt als desinfectiemiddel voor de huid, om hare etsende werking en doordat zij met haar verhardende werking op de hoornstof van de huid, slechts een gering door-dringsvermogen bezat. zoo is in de combinatie met zeep eene belangrijke verbetering gevonden.

De zeep moet de onzuiverheden van huid, weefsel en voorwerpen losmaken en in de waschvloeistof emulgeeren. Bovendien maakt de zeep de huid zachter, zoodat het formaldehyde niet alleen op bacteriën en onwelriekende stoffen, die in de vloeistof geëmulgeerd zijn, maar ook op de huid zijne desinfecteerende en desodoriseerende eigenschappen ten volle kan doen gelden.

Ook heeft de zeep zelf desinfecteerende werking, eene eigenschap, die reeds in 1881 door Robert Koch werd vastgesteld en door tal van onderzoekers nader is bevestigd en bestudeerd. (W. Schrauth, Die Medikamentösen Seifen 1914, bl. 13).

Koch vond, dat gewone zachte zeep in eene concentratie van 1 : 5000 in staat is de ontwikkeling van miltvuursporen te remmen, terwijl in eene concentratie van 1 : 1000 de groei volkomen opgeheven wordt.

Het zou te ver voeren, al deze interessante onderzoekingen na te gaan, vooral waar de desinfecteerende werking van de zeep naast een krachtig werkende desinfectiëns als formaldehyde eene ondergeschikte en slechts aanvullende rol speelt.

Er zij echter op twee feiten gewezen, n.l.: dat zeep een des te sterkere desinfecteerende werking toont, hoe sterker de waterige oplossing gehydroliseerd is en dat deze werking nog meer toeneemt, naarmate de temperatuur van het waschwater stijgt, hetgeen mede uit de stijgende hydrolyse van de zeep bij temperatuurverhooging verklaard wordt.

C. Rasp, (Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 58, 56 (1907)) vond, dat staphylococcen bij 50° door eene zeepoplossing van 1 %, in 5 seconden, door eene 1 ‰ oplossing van dezelfde temperatuur in 30 seconden gedood werden, terwijl water van 50° eerst na tweeurige inwerking eene afname van de proefbacteriën bewerkte.

Bij de beoordeling van formaldehydezeepoplossing diene men rekening te houden met de volgende drie componenten, waaruit ze is samengesteld: formaldehyde, kalizeep en alcohol. Dit laatste kan zijn methylalcohol, die wel tot 13 % in Solutio Formaldehydi voorkomt, of aethylalcohol, die toegevoegd wordt, of, om de verzeeping van de olie te bevorderen, of, om het preparaat helder te maken.

Stelt men bij de bereiding het doel op den voorgrond, dat het preparaat zijn grootst mogelijk nuttig effect zal hebben, dan dient het formaldehyde en zeepgehalte zoo hoog mogelijk te zijn, om vooral ook de waarde van de oplossing zoo groot mogelijk te maken. Bovendien zal men bij de bereiding die oliën, vetten of vetzuren gebruiken, die in zeepvorm het grootste schuimend en emulgeerend vermogen bezitten.

Uit practisch oogpunt is het van belang, dat de oplossing goed vloeibaar zij en dus gemakkelijk geschonken en door afmeten verdund kan worden tot de gewenschte concentratie.

Verder moet de samenstelling aldus zijn, dat achteruitgang van het schuimend vermogen evenals van het

formaldehydegehalte niet mogelijk is. De oplossing moet een constant werkend preparaat zijn.

Aan deze eischen sluiten zich de aesthetische aan van helderheid en reuk. De helderheid hangt ten nauwste samen met den aard van de zeep, dus met het karakter der vetzuren; terwijl de reuk verbeterd kan worden door parfumeeren. Men kiese echter een parfum, dat niet door formaldehyde gebonden wordt, daar in zoo'n geval meestal de reuk zal verdwijnen en de toevoeging geen effect zal hebben.

Eene pharmaceutische beoordeeling van de verschillende factoren, die betrekking hebben op de formaldehydezeepoplossing zou onder de volgende punten onderbracht kunnen worden:

- 1e. de bereidingswijze;
- 2e. de bepaling van het formaldehyde en zeepgehalte;
- 3e. de invloed van de zeep en eventueel vrij alkali op het formaldehydegehalte en de inwerking van het formaldehyde op de zeep;
- 4e. het schuimend en emulgeerend vermogen der zeep (invloed van de soort olie, vet of vetzuren, spiritusgehalte);
- 5e. formuleering van bereiding en eischen, te stellen aan eene goede formaldehydezeepoplossing.

§ II. DE BEREIDINGSWIJZE.

Hoewel het aantal handelspreparaten zeer vele is, is toch in de litteratuur weinig bekend over de juiste bereidingswijze en samenstelling dezer preparaten.

R. Groppler (Chem. Zeit. **26**, 187 (1902)) beschreef in het Fransche patent 312.327 een vast mengsel van formaldehydeoplossing en natronzeep en in een Engelsch patent 7616 een vloeibaar desinfectiemiddel, bestaande uit zeep en formaldehydeoplossing.

De Lysoform G. m. b. H. geeft in D. R. P. 141.744 (Apoth. Zeit. 18, 322 (1903)) het volgende voorschrift:

Men brengt in een door middel van stoom te verwarmen en van roerwerk voorziene ketel 60 deelen kalizeep, voegt 24 deelen gedistilleerd water toe en leidt bij eene temperatuur van 45—50° C. onder roeren formaldehyde tot vervloeiing in, waarvoor 15—20 deelen noodig zijn. In plaats van gasvormig formaldehyde in de verdunde zeep in te leiden, kan men het formaldehyde ook in de hoeveelheid water oplossen, waarmede de zeep verdund wordt. Men vervloeit dan de kalizeep met deze waterige formaldehydeoplossing.

De verkregen zeep heeft antiseptische werking en kan in iedere verhouding met water gemengd worden.

W. Göszling bespreekt (Apoth. Zeit. 21, 192 (1906)) de vaste formaldehydezeepoplossing (festiform) en geeft als samenstelling op: 3 deelen 40 % formaline en 1 deel natroncocoszeep.

Om 100 deelen formaldehydeoplossing in vasten vorm te brengen zijn slechts 2 deelen stearinezeep noodig.

Vaste formaldehydezeepoplossingen hebben in den handel weinig succes gehad, hetgeen een gevolg is van het spoedig ontstane, onoogelijke uiterlijk door het vormen van vlekken op de zeep, maar vooral ook omdat het formaldehyde bij het bewaren en het gebruik zeer spoedig ontwijkt en de medicinale zeep zijn waarde verliest. Door blikverpakking zou aan dit bezwaar eenigszins tegemoet te komen zijn, maar deze heeft om den hoogen prijs ook geene toepassing gevonden.

Voor de vloeibare oplossing treft men in Arends, Neuere Arzneimittell, eenige voorschriften aan:

- a. Sapoform: 110 cM³ oliezuur worden gemengd met 60 cM³ alkohol. In dit mengsel wordt onder voortdurend roeren eene oplossing van 20 gram kaliumhydroxyde in 60 cM³ water gebracht. Men laat dit 12 tot 24 uren staan en voegt er 250 cM³ van eene 10 % formaldehydeoplossing aan toe. Men verkrijgt eene sherrykleurige oplossing, die gemakkelijk met water en alkohol te mengen is en in plaats van

carbolzuur en sublimaat in 2—3 % oplossing te gebruiken is.

- b. Liquor. Formaldehydi saponatus (Sächs. Kr. Ver.)
 Liquor kali caust. 26.
 Spiritus (0.830) 10.
 Olein. redestill. 20.
 Formaldehyd.solut. D. A. B. IV 44.
 Ol. Lavand. gtts. III.
- c. 30 Gram cocosolie worden met eene oplossing van 8 gram zuivere kaliumhydroxyde in 20 gram water, onder toevoeging van ongeveer 10 gram spiritus, onder flink roeren verzeept tot eene gelijkmatige, stijfselachtige, doorzichtige massa verkregen is. Bij de nog warme zeep voegt men formaldehydeoplossing tot een gewicht van 100 gram te zamen. Men verkrijgt eene heldere oplossing, die men voor het gebruik langen tijd laat afzetten.
- d. Volgens Bedall: 20 deelen Oleinum redestillatum worden met 10 deelen spiritus gemengd en aan deze oplossing langzamerhand een mengsel van 26 deelen kaliloog en 44 deelen formaldehydeoplossing toegevoegd. Per 100 gram voegt men 1 deel lavendelolie toe.

Het preparaat is met water en spiritus, maar ook met de drie- tot viervoudige hoeveelheid chloroform helder mengbaar. De techniek der bereiding is zeer eenvoudig en splitst zich in twee onderdeelen, nl. de bereiding der zeep en de menging van de zeep met de formaldehydeoplossing. Bij deze bewerkingen zullen goed roeren en eene juiste verwarming de eenigste technische voorwaarden zijn, waaraan voldaan moet worden en zijn de moeilijkheden zeker wel op te lossen. Wij moeten aannemen, dat de genoemde patenten meer het product dan wel de speciale bereidingswijze dienden te beschermen. Meer aandacht moet besteed worden

aan de keuze en verhouding der grondstoffen, die veel invloed hebben op de bruikbaarheid van het preparaat. Zoo hangt het schuimend vermogen af van de soort zeep, eventueele alcoholtoevoeging, formaldehydegehalte, alle factoren, die in de volgende regelen nader bestudeerd zullen worden.

§ III. DE BEPALING VAN HET FORMALDEHYDE EN HET ZEEPGEHALTE.

Waar het een desinfectiemiddel geldt, is zeker eene bepaling van het formaldehydegehalte een eerste vereischte voor eene goede beoordeeling van de formaldehydezeepoplossing.

De zeep werkt echter bij de formaldehydebepaling storend en moet of het formaldehyde eerst door destillatie geïsoleerd worden, zooals C. Arnold deed bij zijne analyse van Lysoform (Apoth. Zeit. **16**, 230 (1901)) of de vetzuren moeten eerst verwijderd worden.

Bij de methode Arnold constateerde ik, dat, na zuur maken van de zeepoplossing, het formaldehyde bij de eerste destillatie niet volledig overdestilleerde, doch dit eerst plaats vond door de oorspronkelijke vloeistof nog eens te verdunnen en een tweede maal te destilleeren.

Deze methode is echter vrij omslachtig en minder eenvoudig dan die van O. Allemann (Zeitschr. f. Anal. Chem. **49**, 265 (1910)) die op verschillende wijzen de zeep door precipitatie der vetzuren trachtte te verwijderen. Hem bleek, dat het neerslaan der vetzuren door loodacetaat te lage resultaten gaf. Goede uitkomsten werden verkregen met zwavelzuur en ook met bariumchloride. Hij controleerde de methode aan mengsels van kalizeep met formaldehydeoplossing van bekende sterkte, voegde daaraan of zwavelzuur of bariumchloride in overmaat toe, vulde aan tot een bepaald volumen en filtreerde. In een gedeelte van het filtraat werd het formaldehydegehalte bepaald, waarbij de

kaliumpermanganaatmethode en de methode Romyn de beste resultaten gaven.

Bij het nawerken van deze methoden bleek mij, dat Allemann bij het aanvullen tot een bepaald volumen het volumen van de neergeslagen vetzuren of van de barietzeepen verwaarloost. Voor de practijk zal deze methode zeker voldoen, bovendien is het mogelijk de afgescheiden vetzuren of barietzeep door zachte verwarming in den hals van de maatkolf te brengen boven de volumenstreep, waardoor bovengenoemde fout wordt uitgeschakeld.

Zijne methode is aldus geformuleerd: 5 cM³ formaldehydezeepoplossing worden met de vier- à vijfvoudige hoeveelheid water verdund, waarna men het precipitiemiddel toevoegt (zwavelzuur of bariumchlorideoplossing) en aanvult tot 50 cM³. Na afzetten en filtreren voegt men bij 5 cM³ filtraat 40 cM³ 1/10 N. jodium en dan sterke natronloog tot helgele kleur.

Na 10 minuten zuurt men aan met zwavelzuur en titreert met 1/10 N. thiosulfaat terug.

Een meer wetenschappelijke en in alle opzichten glad verloopende methode is die van Delphin (Svensk. Farmaceutisk Tidschrift 1910 No. 10 en 11 door Pharm. Jahresber. 45, 303 (1910)), waarbij alle bestanddeelen, zooals formaldehyde, vetzuren, vrij en gebonden alkali bepaald worden.

Bij een mengsel van 20 gram formaldehydezeepoplossing en 25 cM³ aether, dat zich in een scheidtrechter bevindt, voegt men 20 cM³ N. zoutzuur, waarop vervolgens krachtig geschud wordt.

Wanneer de beide vloeistoffen zich weder volledig hebben afgescheiden, laat men de onderste in een maatkolfje van 100 cM³ afvloeien; de aetherlaag schudt men nog eens met wat water uit en laat het waschwater eveneens in het kolfje vloeien.

De aetherische laag mengt men nu met 15 cM³alko-

hol en titreert de vetzuren met N. natronloog en phenolphthalëine als indicator. Uit de hoeveelheid verbruikte loog kan men het gehalte aan vetzuren berekenen.

Bij de oplossing in het maatkolfje voegt men wat phenolphthalëine en titreert vervolgens met N. kaliloog terug. Trekt men de verbruikte hoeveelheid loog af van de hoeveelheid zuur, die men oorspronkelijk heeft toegevoegd, dan vindt men de hoeveelheid zuur, noodig voor het neutraliseeren van het in het preparaat aanwezige vrije en aan vetzuren gebonden alkali. Is de gebruikte zeep neutraal, dan wordt evenveel zuur gebruikt als loog om de in aether opgeloste vetzuren te neutraliseeren. Gebruikt men meer zuur, dan bevat de zeep vrij alkali; eene grootere hoeveelheid loog wijst daarentegen op het aanwezig zijn van vrije vetzuren.

De geneutraliseerde vloeistof in 't maatkolfje wordt nu tot aan de streep met water verdund, daarna 25 cm^3 in een Erlenmeyerkolf van 200 cm^3 afgemeten. Na toevoeging van 25 cm^3 N. kaliloog laat men dan uit een buret 25 cm^3 neutrale 3 % waterstofperoxydeoplossing langzaam toevloeien. Het mengsel wordt nu 8 minuten op een kokend waterbad verhit, daarna laat men in de gesloten kolf afkoelen, voegt phenolphthalëine toe en titreert met N. zoutzuur terug. Iedere cm^3 verbruikte loog komt overeen met 30 m.gr. formaldehyde.

Deze methode bleek mij in korten tijd zeer goede resultaten te geven. De gevonden cijfers geven steeds een volledig beeld van de samenstelling van het preparaat.

Eenvoudige methode ter bepaling van de hoeveelheid vetzuren:

Wordt eene hoeveelheid formaldehydezeepoplossing aangezuurd en een afgemeten volumen petroleumaether of aether toegevoegd en geschud, dan is de volumevermeerdering van den petroleumaether een maatstaf voor de hoeveelheid vrijgestelde vetzuren.

Wil men als minimumeisch een gehalte van ongeveer

20 % vetzuren stellen, dan laat deze bewerking, die eenvoudig en weinig bewerkelijk is en dus ook voor een Pharmacopeevoorschrift zeer geschikt, zich aldus formuleeren: Wordt in een nauwe, verdeelde maatcylinder achtereenvolgens gevoegd 5 cM³ verdund zwavelzuur, 5 cM³ verzadigde keukenzoutoplossing, 5 cM³ petroleumaether en 10 cM³ formaldehydezeepoplossing en daarna zeer krachtig geschud, dan moet na het afzetten der lagen de petroleumaetherlaag minstens 7 cM³ bedragen.

De verzadigde keukenzoutoplossing dient voor het vlug afzetten der lagen en om emulgeeren te voorkomen.

Bij de alkohol bevattende formaldehydezeepoplossing is het gebruik van keukenzoutoplossing beslist noodig.

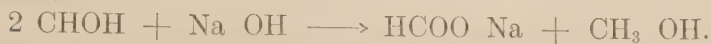
§ IV. DE INVLOED VAN DE ZEEP EN EVENTUEEL VRIJ ALKALI OP HET FORMALDEHYDEGEHALTE EN DE INWERKING VAN HET FORMALDEHYDE OP DE ZEEP.

Een preparaat van constante samenstelling heeft altijd de voorkeur en er dient daarom nagegaan te worden, op welke wijze het formaldehydegehalte zou kunnen verminderen. Achteruitgang van dit gehalte door vervluchtiging tijdens de bewaring kan hier buiten beschouwing blijven.

Chemisch zou het formaldehydegehalte kunnen achteruitgaan door vorming van paraformaldehyde. Het is bekend, dat sterke zuren gunstig werken op de polymerisatie. Mengt men bijv. formaldehydeoplossing met verdund zwavelzuur (1 : 5) onder sterke afkoeling, dan krijgt men spoedig een slijmig neerslag van paraformaldehyde, dat door schudden met water korrelig wordt en dan afgefiltreerd kan worden. Sterke zuren zijn uit den aard der zaak in de zeepoplossing nooit aanwezig en vrije vetzuren missen de eigenschap de polymerisatie te bevorderen.

Door mij werd dan ook nooit paraformaldehydevor-

ming, ooh niet in zeepoplossingen, die meer dan een jaar, soms bij sterke koude stonden waargenomen. Vrij alkali kan echter wel in de zeepoplossing voorkomen en kan dit met formaldehyde zich omzetten tot natriumformiaat en methylalkohol (Legler, Berl. Ber. **16**, 1333 (1883))



Het formaldehydegehalte kan hiermede achteruitgaan, doch dit verlies is beperkt tot alle vrij alkali gebonden en omgezet is tot natriumformiaat. Een overmaat van vrij alkali moet dus vermeden worden en men kan dit bereiken door neutrale zeep te gebruiken, die niet reageert met phenolphthalëine.

DE INVLOED VAN DE ZEEP.

Daar in de litteratuur over dit onderwerp niets is aangegeven werden de volgende proeven genomen:

Van tien verschillende vetten en oliën werd nauwkeurig 10 gram afgewogen en aan deze 10 gram zoveel cM³ 10 % alkoholische kaliloog toegevoegd, als overeenstemde met het verzeepingsgetal. De oliën en vetten werden daarmede verzeept en na verzeeping werd de spiritus volledig verdampt, de zeep opgelost in water en de vloeistof aangevuld tot 100 cM³.

Aldus werden zeepoplossingen verkregen, die per 10 cM³ één gram olie of vet in zeepvorm bevatten.

Na één nacht staan bij lage temperatuur werden de zeepoplossingen gefiltreerd om een lichte troebeling weg te nemen en twee series proeven in reageerbuizen ingezet, n.l.:

5 cM³ heldere zeepoplossing + 3 cM³ formaldehydeoplossing 33 % en

5 cM³ heldere zeepoplossing + 3 cM³ gedestilleerd water.

Op verschillende tijden werden nu de verschijnselen, die zich voordeden, genoteerd en weergegeven in de volgende tabel:

	Na 5 minuten bij wintertemperatuur met Water.		Na 3 uren bij wintertemperatuur met Water.		Na 45 uren bij wintertemperatuur Laatste 36 uren bij 0° met Water.		Daarna 2 uren ¹⁾ bij 25° C. met Water.	
	Formaldehyd.		Formaldehyd.		Formaldehyd.		Formaldehyd.	
Oliefolie	Helder	Helder	Helder	Helder	Licht bezinksel	Sterk troebel	Helder	Helder
Arachisolie	"	Licht- troebel.	"	Sterk melk- achtig troebel	Licht troebel	Sterk melkachtig troebel	Opalescent	Licht troebel
Raapolie	"	Helder	"	Dik neerslag	Dik neer- slag (bry)	Vaste korrelige massa	Helder	Helder
Sesamolie	"	Sterk troebel	"	Wit neerslag	Licht bezinksel	Wit neerslag	"	"
Lijnolie	"	Licht	"	Fijn neerslag	Licht bezinksel	Fijn neerslag	"	"
Cocosolie	"	Opalescent Licht	"	Opalescent	bezinksel Helder	Fijn neerslag	"	"
Reuzel	"	Melk- wit neerslag	"	Melk- wit neerslag	Bezinksel	Melk- wit troebel met dik neerslag	Ze er licht troebel	Sterk troebel
Oliezuur	"	Helder met licht depot.	Helder met licht depot	Helder met licht depot	Witte vloeistof	Witte vloeistof	Helder	Helder
Palmkernolie	"	Melk- witte dikke vloeistof	Wit neerslag	Melk- witte dikke vloeistof	Melk- wit neerslag	Melk- wit dik neerslag	"	"
Ricinusolie	"	Ze er licht opalescent	Helder	Opalescent	Vast, ondoor- schijnend.	Sterk opalescent vloei baar.	"	Opalescent

¹⁾ Bij verder verwarmen werden al deze vloeistoffen helder.

Na één nacht staan in de koude en vervolgens weder verwarmen traden dezelfde verschijnselen op.
Ook was dit het geval nadat de mengsels twee maanden gestaan hadden.

Men kan uit de waarnemingen het volgende aanstippen:

Heldere zeepoplossingen worden door toevoeging van formaldehydeoplossing bij lage temperatuur min of meer troebel en wel, is de troebeling het minst bij de zeep van olijfolie, ricinusolie en cocosolie, iets sterker bij die van oliezuur en lijnolie en zeer sterk bij die van arachisolie en reuzel.

De troebeling varieert al naar de omstandigheden van tijd en temperatuur, waaraan de mengsels worden blootgesteld.

De troebeling of het neerslag verdwijnt bij verwarming volkomen, waaruit in de eerste plaats volgt, dat geen polymerisatie van formaldehyde plaats vindt, daar paraformaldehyde een blijvend onoplosbaar neerslag zou geven.

Het neerslag kan ontstaan doordat de oplosbaarheid der zeep achteruitgaat door de toevoeging van de formaleine of doordat eene minder goed oplosbare verbinding van zeep in formaldehyde ontstaat. In dat geval zou het formaldehydegehalte achteruitgaan.

Daarom werd door de volgende bepalingen nagegaan of binding van formaldehyde plaats vindt:

In een maatkolfje van 100 cM³ werden 10 cM³ zeepoplossing (= 1 gram olie) en 10 cM³ 5 % formaldehydeoplossing gebracht en dit mengsel in een gesloten kolf 12 uren in rust gelaten.

Daarna werden 25 cM³ water en 7 cM³ Ba Cl₂ oplossing (10 %) toegevoegd, aangevuld tot 100 cM³ en gefiltreerd.

Het volumen van de neergeslagen barietzeep werd verwaarloosd; van het filtraat werden 10 cM³ afgepipeteerd en 40 cM³ 1/10 N. jodium toegevoegd. Na alkalischemaken met natronloog en na 10 minuten staan werd aangezuurd met zwavelzuur en met 1/10 N. thio terug getitreerd.

Dezelfde proeven werden herhaald, maar nu in plaats van met bariumchloride, werden de vetzuren met 2 cM³

4 N. zwavelzuur neergeslagen. Bovendien werd zacht verwarmd, zoodat de vetzuren samenbalden en de waterige vloeistof na bekoeeling opgevuld kon worden tot het streepje der maatkolf. De vetzuren dreven daar boven op en veroorzaakten aldus geen fout.

Gevonden werd:

	Toegevoegd $\frac{1}{10}$ N. jodium	Neergeslagen met Ba Cl ₂ cM ³ . $\frac{1}{10}$ N thio mgr. CH ₂ O		Neergeslagen met H ₂ SO ₄ cM ³ . $\frac{1}{10}$ N thio mgr. CH ₂ O		Moet zijn: mgr. CH ₂ O
Olijfolie . .	40 cM ³	7.20	49.20	7.30	49.05	50
Arachisolie	40 „	7.25	49.13	8.65	47.02	50
Raapolie. .	40 „	7.20	49.20	8.30	47.55	50
Sesamolie .	40 „	8.70	46.75	7.30	49.05	50
Lijnolie . .	40 „	7.61	48.58	7.51	48.73	50
Cocosolie .	40 „	7.80	48.30	7.35	48.97	50
Reuzel. . .	40 „	7.61	48.58	8.34	47.49	50

Uit de geringe verschillen mag geconcludeerd worden, dat geen noemenswaardige hoeveelheden formaldehyde gebonden worden en dat deze verschillen eerder analysefouten zijn, blijkt uit het onderling verschil van de cijfers in beide tabellen. De troebeling der zeepoplossing en het vast worden bij lagere temperatuur moet dan ook aan eene verminderde oplosbaarheid van de zeep in de formaldehydeoplossing toegeschreven worden.

Deze conclusie werd nog nader bevestigd door de analyse van eenige formaldehydezeepoplossingen, die aldus samengesteld waren:

a. 55 cM³ Oleinum venale, 30 cM³ Spiritus fortior, 10 gram Hydras kalicus, 30 cM³ Aqua destillata en 140 cM³ Solutio Formaldehydi.

b. 55 cM³ Oleinum venale, 50 cM³ Aqua destillata, 10 gram Hydras kalicus en 140 cM³ Solutio Formaldehydi.

De oplossing *a* bevatte direct na de bereiding 17.36 % formaldehyde en *b* 18.42 %, terwijl deze getallen dertien maanden later, bepaald volgens de methode Delphin 17.14 % en 18.62 % bedroegen. Het formaldehydegehalte was dus ook na langen tijd niet achteruitgegaan.

§ V. HET SCHUIMEND EN EMULGEEREND VERMOGEN VAN DE ZEEP.

De reinigende werking van de zeep hangt ten nauwste samen met het schuimend en emulgeerend vermogen. Waar nu de formaldehydezeepoplossing niet alleen dient te ontsmetten, maar tevens dient te reinigen, zoo is het noodzakelijk bij de bereiding van de formaldehydezeepoplossing nauwkeurig te letten op de keuze der zeep en alle bijmengselen te weren, die een nadeeligen invloed kunnen uitoefenen op haar specifieke werking.

Er dient dus vastgesteld te worden, welke kalizeep het grootste schuimend vermogen heeft en welke invloed het formaldehydegehalte en alcoholtoevoeging kunnen hebben.

De waarde van een zeep hangt ten nauwste samen met de samenstelling der vetzuren. Bepaalde men oorspronkelijk de waarde van een zeep door de hoeveelheid gebonden alkali en vetzuur, zoo is men er in den laatsten tijd toe overgegaan de moleculaire samenstelling van het vetzuurmengsel te bepalen.

Voor de waardebepaling van vetzuren heeft men vele wetenschappelijke methoden, zooals o. a. de bepaling van de oppervlaktespanning van eene bepaalde concentratie bij eene bepaalde temperatuur met den stalagmometer volgens Hillyer (*Journ. Amer. Chem. Soc.* **25**, 1256 (1903)), maar er zijn ook practische methoden, waarvan als typisch voorbeeld die van Shukoff en Schestakoff genoemd wordt (*Chem. Zeit.* **35**, 1027 (1911)). Zij bevochtigen katoen met een met lampenroet gemengde oplossing van lanoline in benzine en wasschen deze z.g. „standaard vuile wasch“ onder gelijke omstandigheden van tijd, temperatuur, beweging en concentratie der zeepoplossing. Het beste resultaat verkregen zij bij 0.2—0.4 % oplossingen en wel in de volgorde: talgzeepen, zeepen uit vloeibare plantenoliën en oleïne, cocos- en palmkernzeep, harszeep.

Het is echter mogelijk het schuimend vermogen van

zeep op andere eenvoudige wijze vast te stellen. Ik nam daarvoor een verdeelde schudcylinder met glazen stop, waarin 0.2 cM^3 zeepoplossing en 25 cM^3 gedestilleerd water werden gebracht. Vervolgens werd gedurende 10 seconden allerkrachtigst geschud en nadat vastgesteld was, dat door deze methode bij dezelfde zeep telkens hetzelfde aantal cM^3 schuim gevormd werd, werd achtereenvolgens van de bovengenoemde oliën en vetten in zeepvorm het aantal cM^3 schuim bepaald, dat zich bij gebruik van 0.2 cM^3 zeepoplossing en 25 cM^3 water na 10 seconden schudden vormde.

Ook werd gelet op de bestendigheid van het schuim door direct en na 15 en 30 minuten het schuimvolumen af te lezen.

Het resultaat was:

Temperatuur 17^0 C.

	Direct	Na 15 min.	Na 30 min.
1. Olijfolie	47.	45.	43.
2. Arachisolie	37.	37.	35.
3. Raapolie	30.	27.	25.
4. Sesamolie	35.	28.	25.
5. Lijnolie	37.	27.	15.
6. Cocosolie	20.	18.	16.
7. Reuzel	45.	42.	41.
8. Oliezuur	30.	28.	26.
9. Palmkernolie	35.	32.	29.
10. Ricinusolie	45.	8.	5.

Daar bij het gebruik van formaldehydazeepoplossing de vloeistof in innige aanraking met de warme huid komt en daardoor eene temperatuursverhoging ondergaat is het ook van belang het schuimend vermogen bij hogere temperatuur na te gaan en werden bovenstaande proeven in eene ruimte bij 37^0 C. herhaald, waarbij zeepoplossing en water eerst op 37^0 C. gebracht en gehouden werden.

Het resultaat was:

Temperatuur 37° C.

	Direct	Na 15 min.
1. Olijfolie	55.	47.
2. Arachisolie	53.	44.
3. Raapolie	45.	35.
4. Sesamolie	44.	29.
5. Lijnolie,	50.	34.
6. Cocosolie	33.	23.
7. Reuzel	55.	46.
8. Oliezuur	44.	35.
9. Palmkernolie	47.	43.
10. Ricinusolie	45.	3.

TABEL volgens afnemend schuimvolumen bij 17° C. en 37° C.

	Bij 17° C. cM ³ schuim			Bij 37° C. cM ³ schuim		
	Direct	Na 30 min.	Afname	Direct	Na 15 min.	Afname
1. Olijfolie	47.	43.	4.	55.	47.	8.
2. Reuzel	45.	41.	4.	55.	46.	9.
3. Ricinusolie	45.	5.	40.	45.	3.	42.
4. Arachisolie	37.	35.	2.	53.	44.	9.
5. Lijnolie	37.	15.	22.	50.	34.	16.
6. Palmkernolie	35.	29.	6.	47.	43.	4.
7. Sesamolie	35.	25.	10.	44.	29.	15.
8. Raapolie	30.	25.	5.	45.	35.	10.
9. Oliezuur	30.	26.	4.	44.	35.	9.
10. Cocosolie	20.	16.	4.	33.	23.	10.

Uit dit overzicht blijkt in de eerste plaats het verschil in schuimend vermogen der zeepen van de verschillende oliën. Een zeer gunstige plaats nemen olijfolie, reuzel en ricinusolie in. Bij 37° C. geven ook arachisolie en lijnolie een overvloedig schuim.

Daarnaast diene men echter te letten op de bestendigheid van het schuim en waar deze bij de meeste oliën vrij constant is, valt speciaal de onbestendigheid van het schuim van ricinusoliezeep op. Deze is zoo

groot, dat ricinusolie voor de zeepbereiding beslist onbruikbaar is.

Doch ook lijnolie en sesamolie deelen deze slechte eigenschap. Buiten het smeltpunt en moleculairgewicht der vetzuren zijn er nog andere factoren, die op het schuimvormend vermogen invloed hebben, en zijn deze te zoeken in het hooge gehalte aan linolzuren bij sesamen lijnolie en aan ricinolzuur bij ricinusolie.

Het valt ook op, dat het verschil in schuimend vermogen der verschillende zeepen minder geprononceerd is bij 37° C. dan bij kamertemperatuur, hetgeen een belangrijke factor is bij de keuze van een olie of vet voor zeepbereiding. Men zal in dat geval rekening kunnen houden met de temperatuur, waarbij de zeep gebruikt wordt.

§ VI. FORMULEERING VAN BEREIDING EN EISCHEN, TE STELLEN AAN EEN GOEDE FORMALDEHYDEZEEPOPLOSSING.

In de practijk stelt men den eisch, dat formaldehydezeepoplossing een licht- tot donkergele vloeistof zij, die volkomen vloeibaar en helder is en dit ook bij verdunnen met gedestilleerd water blijft. Het zeep- en formaldehydegehalte moet zoo hoog mogelijk zijn. De samenstelling der preparaten uit den handel is echter zeer uiteenlopend en de prijzen daaraan dikwijls niet evenredig.

Zoo gaf de analyse van twee handelspreparaten:

- a. 24 % Kalizeep,
44 % Formaldehydeoplossing 33 % ;
- b. 14.4 % Kalizeep,
25 % Formaldehydeoplossing 33 % .

Het is daarom zeer wenschelijk, dat de formaldehydezeepoplossing evenals *Liquor Kresoli saponatus* en *Solutio Formaldehydi* in de Nederlandsche Pharmacopee beschreven wordt en eischen gesteld zullen worden aan zeep en formaldehydegehalte.

Het ruime gebruik, dat tegenwoordig van dit preparaat gemaakt wordt en de minderwaardigheid van vele handelspreparaten, die toch, dank zij den lageren prijs en de onmogelijkheid om door de meeste verbruikers geanalyseerd te worden, een goeden afzet vinden, zijn krachtige factoren, die voor de opname van een „Solutio Sapoformaldehydi” in de Pharm. Ned. Ed. V pleiten.

Gaan wij, na, aan de hand van de vorige onderzoeken, welke grondstoffen het meest geschikt zijn om een goed preparaat te leveren, dan komen, wat betreft de mengbaarheid van de kalizeep met formaldehydeoplossing, speciaal bij lage temperatuur, het meest in aanmerking:

Olijfolie, Lijnolie, Oliezuur en Ricinusolie (Zie de eerste tabel).

Toetsen wij deze oliën aan den tweeden factor, het schuimend vermogen en de bestendigheid van het schuim, dan moet ricinusolie zeker direct uitgeschakeld worden, terwijl ook lijnolie om dezelfde reden minder in aanmerking komt. Het meest doelmatig is olijfolie om het groote schuimend vermogen, de bestendigheid van het schuim en de helderheid van de zeepoplossing in de formaline. Eerst wanneer men van het schuimend vermogen wat opofferen wil om een goedkoopere grondstof te verkrijgen, komt oliezuur in aanmerking.

Een goed product wordt aldus verkregen:

Men bepale vooraf van de te gebruiken olijfolie het verzeepingsgetal en voege bij 50 gram olijfolie zooveel kaliloog van 35 % als noodig is voor volledige verzeeping (ongeveer 30 gram kaliloog 35 %).

Men verzeept op het waterbad en voegt daarna warm water toe tot een gewicht van 140 gram. Na zorgvuldige menging wordt 110 gram formaldehydeoplossing onder flink roeren toegevoegd. Men laat bekoelen en afzetten, waarop men filtreert.

Werd aan 10 cM³ van de lichtgele formaldehydezeepoplossing 5 cM³ verdund zwavelzuur, 5 cM³ verzadigde

keukenzoutoplossing en 5 cM³ petroleumaether toegevoegd en flink geschud, dan bleek de petroleumaetherlaag na afzetten 2.4 cM³ toegenomen te zijn, hetgeen overeenkomt met ongeveer 24 % vetzuur.

Voor de bepaling van het formaldehydegehalte is naast deze proef de methode van Allemann het meest op haar plaats.

HOOFDSTUK IV.

Het aantoonen en de quantitatieve bepaling van hexamethyleentetramine.

§ 1. HET AANTOONEN VAN HEXAMETHYLEENTETRAMINE.

Het aantoonen van deze stof kan op verschillende wijze geschieden. De meest gebruikte methode is de ontleding door zuren bij zachte verwarming, waarbij formaldehyde door zijn specifieke reuk gemakkelijk herkend kan worden, terwijl in de oplossing het ammoniak op gewone wijze aangetoond kan worden. Nicolaier, die hexamethyleentetramine het eerst in de therapie aanbeval, geeft de gevoelige reactie met broomwater, waarmede hij na innemen van zelfs kleine hoeveelheden nog hexamethyleentetramine in de urine kon aantoonen.

Op tal van andere wijzen kan hexamethyleentetramine geïdentificeerd worden, zooals door middel van het diiodide, de moeilijk oplosbare verbinding met sublimaat, enz. De wijze van aantoonen zal slechts afhankelijk zijn van het milieu, waarin gereageerd moet worden.

P. Carles (Repert. Pharm. 28, 129 (1916) door Yearbook of Pharmacy 53, 195 (1916)) geeft nog de volgende reacties op hexamethyleentetramine:

- a. 100 m.gram geven met gelijke hoeveelheid salicylzuur en 5 cM³ zwavelzuur verwarmd een karmijnroode kleur.
- b. Ecne waterige oplossing van hexamethyleentetramine, bedeed met een vierde volumen broomloog, geeft na toevoeging van voldoende zuur om te neutraliseeren een kanariegeel of zwavelkleurig neerslag (dit is een gewijzigde reactie met broomwater).

S. Grosz (Wien. klin. Woch. 27, 755 (1914) door Chem. C. 86, 1, 1095 (1915)) geeft de volgende reactie op hexamethyleentetramine in urine:

Een proef van de te onderzoeken urine wordt met ongeveer een vierde tot een derde, van zijn volumen met 10 % azijnzuur of zoutzuur gemengd en zoolang druppelsgewijze 7 % waterige sublimaatoplossing toegevoegd tot de direct ontstane troebeling nog sterker wordt. Een gering eiwitgehalte stoort bij veel hexamethyleentetramine niet, daar het ontstane dikke poederige neerslag van de vlokkige eiwitstroebeling gemakkelijk te onderscheiden is, anders moet de urine vooraf eiwitvrij worden gemaakt.

Behalve door broomwater toont E. Salkowski (Biochem. Zeit. 87, 143 door Chem. C. 89, II, 128 (1918)) Hexamethyleentetramine ook aan door de gewijzigde Leach'sche reactie, die echter ook vrij formaldehyde aanwijst en dus niet specifiek is, vooral omdat formaldehyde steeds naast hexamethyleentetramine in zure oplossing aanwezig is.

De reactie is aldus: In ongeveer 8 cM³ van de te onderzoeken vloeistof lost men een messepunt pepton Witte op, door schudden en verwarmen, en voegt dan 3—4 druppels ferrichloride toe met ongeveer een half volumen zoutzuur 1.19. Men verwarmt tot koken, waarbij spoedig eene langzamerhand in sterkte toenemende violetkleuring optreedt, welke later meer in blauw overgaat. In plaats van ferrichloride kan men ook waterstofperoxyde gebruiken. In zuivere oplossing is de gevoeligheid 1 : 1000000.

Speciaal dienen hier nog vermeld te worden de reacties van G. Romijn (Ned. Tijdschr. Pharm. Chem. Tox. 7, 169 (1895)) op formaldehyde door omzetting tot hexamethyleentetramine en het aantoonen er van door zijne kristallijne verbindingen met sublimaat, joodkwikjoodkalium, platinachloride, phosphormolybdeen, joodkalium, joodbismuthjoodkalium, stannochloride, joodjoodkalium en pierinezuur.

Verder noemt hij nog de verbindingen met zilvernitraat, mercuronitraat, goudchloride, phenolen als ben-

zophenol, resorcine, pyrogallol, phloroglucine, ijsazijn en kaliumnitriet.

Betreffende het aantoonen van hexamethyleentetramine trok eene publicatie van W. Cuntz (Münch. Med. Woch. 60, 1656 (1913)) mijne aandacht. Deze vond, dat hexamethyleentetramine bij bacterieele ontsteking en catarrh der urinewegen soms niet hielp, doch de ziekte verergerde, welk feit zoowel bij hexamethyleentetramine als bij urotropin „Schering” werd waargenomen. De ongunstige werking uitte zich door prikkeling der urinewegen, haematurie en albuminurie. Na gebruik van drie malen daags tweemaal $\frac{1}{2}$ gram kwam bij drie patiënten albuminurie voor, welke bepaald werd met Esbach's reagens. Bij het weglaten van hexamethyleentetramine verdween de albuminurie.

Bij twee-en-twintig andere patiënten met ziekten der urinewegen werden geen bezwaren ondervonden. Het bleek mij nu, dat ook eene verdunde oplossing van hexamethyleentetramine met Esbach's reagens een geel precipitaat geeft, dat uit groepjes kristalnaalden bestaat, die uiterlijk veel gelijken op vlokjes eiwit. Bij verder onderzoek vond ik, dat eene oplossing van citroenzuur geen, die van pierinezuur wel een kristallijn neerslag geeft met hexamethyleentetramine. De vraag was dus, of de drie patiënten werkelijk eiwit in de urine hadden of dat de verbinding met pierinezuur van het reagens daarvoor aangezien werd, en het is ook te betreuren, dat de schrijver niet mededeelt of in de urine van de overige patiënten, bij wie geen bezwaren werden waargenomen, ook met Esbach's reagens op eiwit werd gereageerd. Men zou dus aan de juiste waarneming van Cuntz kunnen twijfelen, vooral omdat het wegbliven van eene gunstige werking ook door het voorkomen van neutrale en alkalische urine verklaard wordt, waarmede tevens de aanwezigheid van veel ongesplitst hexamethyleentetramine in de urine mogelijk

zou zijn, en een precipitaat met Esbach's reagens door de hooge concentratie des te eerder verkregen wordt.

Om na te gaan, welke verbinding ontstaat, werd eene waterige oplossing van 6 gram picrinezuur gevoegd bij die van 3 gram hexamethyleentetramine, waardoor een kristallijn neerslag ontstond. Dit neerslag werd afgezo-gen, uitgewasschen en gedroogd boven calciumchloride. De opbrengst was 8 gram. Bij analyse bleek de ver-binding te bestaan uit één molecule picrinezuur en één molecule hexamethyleentetramine. Volkomen dezelfde verbinding werd verkregen door 300 gram Esbach's reagens (bevattend 3 gram picrinezuur) toe te voegen aan eene oplossing van 1.5 gram hexamethyleentetra-mine. Hieruit volgt, dat men na toediening van hexa-methyleentetramine voorzichtig moet zijn met het ge-bruik van Esbach's reagens voor de kwalitatieve en quantitatieve bepaling van eiwit in de urine. Men kan in dat geval beter het eiwit aantoonen met salpeter-zuur of ajiynzuur en ook aldus bepalen.

§ II. QUANTITATIEVE BEPALING VAN HEXAMETHYLEENTE-TRAMINE.

Deze bepaling berust op de titratie van overgehaalde ammoniak, na de splitsing met zuur, of op dezelfde ammoniakbepaling in de verbinding met sublimaat, die door hare groote onoplosbaarheid geschikt is voor de isolatie van hexamethyleentetramine uit waterige vloeistoffen.

De eerste methode wordt in de Pharm. Ned. IV toegepast:

100 m.gram worden met 50 cM³ 1 10 N. zwavelzuur gedurende 5 minuten in een kolpje gekookt. totdat ongeveer 25 cM³ vloeistof zijn overgebleven; na bekoeling wordt lakmoestinctuur toegevoegd en met 1 10 N. alkali teruggetitreerd, waarvan 21.75—21.45 cM³ ter blauw-

kleuring vereischt worden, hetgeen overeenkomt met 99—100 % $(\text{CH}_2)_6 \text{N}_4$ — D. Base heeft dezelfde methode eenigszins gewijzigd: (D. Amer. Apoth. Zeit. **7**, (1907) door Pharm. Zeit. **52**, 851 (1907)).

Hij laat 1 gram met 40 cM³ N. zwavelzuur op kokend waterbad tot droog indampen. De rest wordt zoolang met water opgenomen en weer ingedampt, tot de formaldehydereuk verdwenen is, dan wordt opgelost in 100 cM³ water en getitreerd met N. alkali en lakmoestinctuur; 1 gram hexamethyleentetramine komt overeen met 28.74 cM³ N. zuur.

Deze methoden zijn goed en betrouwbaar; zij berusten echter alleen op de bepaling van ammoniak, terwijl formaldehyde geheel verwijderd wordt. Dit uitkoken of uitdampen duurt vrij lang en is een bezwaar van de methode. De aanwezigheid van ammoniak in de oplossing werkt storend en geeft te hooge resultaten. Om eene mogelijke fout te voorkomen voegen W. A. Pulkner en W. S. Hilpert (Journal Amer. Chem. Soc. **30**, 1471 (1908) door Pharm. Jahrb. **43**, 192 (1908)) van te voren kaliloog toe, waardoor hexamethyleentetramine niet ontleedt en koken het ammoniak uit, waarna zij op de gewone wijze de in hexamethyleentetramine aanwezige ammoniak bepalen.

Voor de isoleering van hexamethyleentetramine uit urine geeft Peter Bergell (D. Med. Woch. **33**, 55 door Chem. C. **78**, I, 487 (1907)) eene methode:

Hij voegt bij 500 cM³ urine ammoniak tot alkalische reactie en dampt dan uit in vacuo bij 50—60° C. tot stroopdikte. Vervolgens wordt aan de rest 50 gram gegloeid natriumsulfaat toegevoegd, in vacuum exsiccator boven zwavelzuur scherp gedroogd en dan de rest meermalen met chloroform uitgekookt. Na afdestillatie ervan wordt de rest met absoluten alkohol opgenomen en uit deze oplossing door inleiden van zoutzuurgas het zoutzure hexamethyleentetramine neerge-

slagen. Voor de quantitative bepaling in urine geeft Bergell eene andere methode, waarbij hij, na aanzuren door azijnzuur, met sublimaat neerslaat. Na 24 uren wordt gefiltreerd en het neerslag met verdunde sublimaat-oplossing, waaraan wat azijnzuur is toegevoegd, nagewassen. Vervolgens wordt het neerslag in de Kjeldahlkolf gedgestrueerd en na destructie op een bepaald volumen gebracht (bij 50 cM³ urine op 500 cM³), waarvan een gedeelte (100 cM³) gebruikt wordt voor de stikstofbepaling.

Volgens F. Schröter (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmac. 64, 161 door Chem. C. 82, I, 1257 (1911)) geeft bovengenoemde methode te hooge resultaten, omdat voor een gedeelte de urinezuurstikstof mee neergeslagen wordt. Hij past daarom eene zuivering van het hexamethyleentetraminesublimaatneerslag toe. 100 cM³ urine wordt gemengd met 10 cM³ 25 % azijnzuur en dadelijk 80—120 cM³ bij 30° C. verzadigde sublimaatoplossing toegevoegd. Na 6—12 uren wordt gefiltreerd, het neerslag op het waterbad met 10—15 cM³ geconcentreerde keukenzoutoplossing gedigereerd en dan weer gefiltreerd. In het filtraat wordt het kwikzilver met 20 % kaliloog neergeslagen en afgefiltreerd. In dit filtraat wordt de stikstof volgens Kjeldahl bepaald.

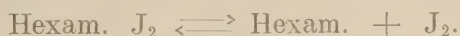
Hexamethyleentetramine-kwikzilverchloride is zeer goed oplosbaar in geconcentreerde NH₄Cl— en in NaCl oplossingen en wordt uit deze oplossingen na aanzuren met azijnzuur door overmaat kwikzilverchloride weer neergeslagen.

Daar de verbinding van hexamethyleentetramine met jodium zeer moeilijk oplosbaar is en jodium zeer gemakkelijk geaddeerd wordt, werd door mij getracht deze additie tot eene quantitative bepaling te maken.

Bij 10 cM³ 1/10 N. hexamethyleentetramineoplossing werden 20 cM³ 1/10 N. jodium gevoegd. Er ontstond een bruin neerslag, terwijl eene overmaat jodium in

oplossing bleef. Deze overmaat jodium werd teruggetreerd met natriumthiosulfaat. Voor volledige ontkleuring was 20 cM³ 1/10 N. noodig. Het neerslag was bij de titratie in oplossing gegaan en de vloeistof volledig ontkleurd. Werd eene kleine hoeveelheid hexamethyleendijodide met eene thiosulfaatoplossing geschud, dan ging de stof spoedig in oplossing, terwijl de vloeistof zich ontkleurde. Hieruit blijkt, dat de jodiumverbinding zeer onbestendig is en spoedig ontleeft.

Dit werd nader bewezen door eene oplossing van mercurojodide in joodkalium toe te voegen, waardoor de vloeistof ook ontkleurde. Zelfs gebeurde dit met kwikzilver. De verbinding met jodium is dus zeer onbestendig en valt gemakkelijk in zijne componenten uiteen. Het zwakste reductiemiddel onttrekt zelfs jodium aan de additieverbinding. De oplossing van het dijodide kleurt met stijf sel blauw. Neemt men deze kleur met een druppel thiosulfaat weg, dan treedt de blauwkleuring direct weerop. Hieruit valt te concluderen, dat de verbindingen hexamethyleentetraminedijodide — tetrajodide en — perjodide zeer losse additieverbindingen zijn, die in water een evenwicht vormen, dat aldus uitgedrukt kan worden:



Door de losse binding van het jodium is deze reactie niet geschikt voor eene quantitatieve bepaling.

Om dezelfde reden kon ook met chloor en bromium geene kwantitatieve bepaling verkregen worden.

Voor de quantitatieve bepaling van hexamethyleentetramine kan gebruikt gemaakt worden van de zeer slechte oplosbaarheid van de verbinding met picrinezuur.

Om dit na te gaan werden de volgende proeven genomen: 280 m.gram hexamethyleentetramine werden opgelost in 10 cM³ water en vervolgens 750 m.gram (theoretisch is 458 m.gram voldoende) picrinezuur opgelost in 65 cM³ water, toegevoegd.

Onmiddellijk sloeg het picrinezure zout neer, dat in een gewogen Goochische kroes werd verzameld (zonder meer water toe te voegen) en nagewasschen werd met tweemaal 10 cM³ water.

Na drogen in een vacuumexsiccator werd gevonden: 709 en 709.8 m.gram.

Dezelfde proef werd herhaald, maar nu werd het zout 12 uren na de precipitatie in de kroes verzameld.

Gevonden werd 722 en 722.5 m.gram.

Werd het picrinezuur in 20 cM³ Spiritus fortior opgelost en aan 10 cM³ waterige hexamethyleentetramine toegevoegd en vervolgens het neerslag na 12 uren staan verzameld en nagewasschen met 10 cM³ spiritus. dan werd na drogen gevonden: 696 en 695 m.gram.

Uit 280 m.gram hexamethyleentetramine ontstaat hoogstens 738 m.gram van de picrinezuurverbinding.

In waterig milieu bij gebruik van een minimum hoeveelheid vloeistof werd dus $\frac{722}{738} \times 100 = 97.83\%$ hexamethyleentetramine teruggevonden.

In alcoholisch milieu was dit 94.31 %.

Wij mogen uit deze cijfers concludeeren, dat de oplosbaarheid in water geringer is dan in alcohol en wel van dien aard, dat hexamethyleentetramine door middel van picrinezuur benaderend quantitatief bepaald kan worden. Deze methode is zeker ook bruikbaar voor de quantitative bepaling in urine door de urine alkalisch te maken met ammonia, in te dampen tot een klein volumen en dan overmaat verzadigde picrinezuuroplossing toe te voegen.

HOOFDSTUK V.

Verbindingen van hexamethyleentetramine met zuren.

§ I. BEREIDING.

Salicylzuur-hexamethyleentetramine. (Saliformin).

Deze verbinding is het eerst door E. Merck in den handel gebracht als saliformin, waarvoor als formule $C_6H_4(OH)(COOH)(CH_2)_6N_4$ aangegeven wordt, dus eene molecuulairverbinding van salicylzuur en hexamethyleentetramine (Merck's Index).

Keulemans (Pharm. Weekbl. 51, 136 (1914)) geeft eene bereiding voor saliformin, door eenvoudig salicylzuur en hexamethyleentetramine in een mortier goed onder elkander te mengen, totdat de eerst rulle massa bij voortgezet wrijven droog wordt.

Uiterlijk en smeltpunt van het aldus verkregen product zouden geheel gelijk zijn aan die van het origineele preparaat.

Daar het mij vreemd voorkwam, dat eene moleculaire verbinding volkomen tot stand zou komen door eenvoudig de componenten zonder toevoeging van een medium onder elkander te wrijven, maakte ik een preparaat volgens deze methode, doch bleek dit preparaat een smelttraject te hebben van 84° — 90° C, terwijl saliformin „Merck” smolt van 118° — 129° C. Ik moest daaruit concludeeren, dat de preparaten niet volkomen overeenstemden.

Bij nader onderzoek bleek mij, dat het salicylzuur in de verbinding direct te titreeren was met loog en phenolphthaleïne als indicator. Hexamethyleentetramine kan bepaald worden door splitsing met zuur en destillatie van ammoniak. Aldus vend ik na de bepaling van de componenten, dat het preparaat „Keulemans” quantitief bestond uit 1 molecuul salicylzuur en 1 molecuul hexamethyleentetramine en het preparaat van Merck eene samenstelling had, die overeenstemde met

de verhouding van 2 deelen salicylzuur en 3 deelen hexamethyleentetramine.

Door uit het vergelijken van het volgens Keulemans' opgaven bereide preparaat met dat van Merck kwam ik tot de conclusie, dat de methode Keulemans niet voldeed. De methode Keulemans levert niet volledig de moleculaire verbinding, hetgeen blijkt uit het lange smelttraject van 84° — 90° C. (Pharm. Weekbl. **51**, 1152 (1914)).

Keulemans (Ibid **51**, 1339 (1914)) vindt, dat saliformin, getitreerd met de door mij aangegeven methode, in verschillende origineele verpakking eene afwijkende samenstelling had, waardoor ook de door mij gevonden verhouding van 2 deelen salicylzuur en 3 deelen hexamethyleentetramine verklaard werd.

Daar dus ook saliformin niet overeenstemde met de moleculaire verbinding, eerder een mengsel van beide componenten genoemd moet worden, heb ik getracht deze verbinding in zuiveren toestand te verkrijgen. Zooals Keulemans reeds vast stelde is deze niet te maken door indampen van de waterige oplossing van de bestanddeelen ten gevolge van de ontleding van hexamethyleentetramine. Ook in alcoholische oplossing moet temperatuursverhooging zooveel mogelijk vermeden worden, doch gelukt de bereiding op de volgende wijze:

56 gram hexamethyleentetramine wordt opgelost in 200 cM³ kokende Spiritus fortior. Is volkomen oplossing ingetreden dan voegt men, naarmate de vloeistof afkoelt, in kleine hoeveelheden 55.2 gram salicylzuur toe. Na afkoeling tot kamertemperatuur wordt de stroopachtige vloeistof door een wattenprop gefiltreerd en het filtraat ter kristallisatie ter zijde gezet.

Na 24 uren staan wordt de kristalbrij op een zuigfilter gebracht en scherp afgezogen.

Als waschvloeistof gebruikt men eerst een mengsel van 10 vol. Spiritus fortior en 35 vol. aether, daarna

zuiveren aether. Ten slotte worden de kristallen bij gewone temperatuur in een vacuumexsiccator gedroogd. Het smeltpunt van het zoo verkregen preparaat bleek 83° te zijn. Bij nadere analyse bleek de verbinding uit aequimoleculaire hoeveelheden der componenten te bestaan.

Boorzuur hexamethyleentetramine (Borovertin).

De bereiding kan geschieden volgens het D. R. P. 188.815 der A. G. f. Anilinfabrikation, waarbij onder uittreding van water hexamethyleentetramine aan het uit orthoboorzuur ontstane metaboorzuur gebonden wordt. Het bij het proces vrijkomende water wordt door drogen bij lage temperatuur verwijderd. Bijv.: Lost men 62 gewichtsdeelen boorzuur en 140 deelen hexamethyleentetramine in 300 deelen water op en laat de oplossing na filtratie langzaam indampen, dan scheiden zich prismatische kristallen af, welker samenstelling na drogen overeenkomt met hexamethyleentetramine-triboraat $C_6 H_{12} N_4 3HBO_2$.

Een veel eenvoudiger methode, die, zooals mij bij onderzoek bleek, tot hetzelfde preparaat voert is opgegeven door van 't Sant (Pharm. Weekbl. 54, 259 (1917)):

140 deelen hexamethyleentetramine worden fijn gewreven en gemengd met 186 deelen poeder van boorzuur: toevoeging van eenige druppels water is gewenscht om de reactie te doen intreden: langzamerhand wordt het mengsel vochtiger en er behoeft slechts nu en dan in geroerd of gekneed te worden. Na een paar dagen is het preparaat goed: is de atmosfeer droog, dan is in dien tijd het vrijkomende water verdampt; door zachte verwarming of in den exsiccator zijn de laatste deelen water te verdrijven. Bovengenoemde hoeveelheden leveren 272 deelen borovertin.

Bij het nawerken van deze methode bleek mij, dat

direct drogen in eenen exsiccator is aan te bevelen; zachte verwarming moet evenals lang staan in vochtigen toestand met het oog op de inwerking van boorzuur op hexamethyleentetramine liefst vermeden worden.

Anhydromethyleencitroenzuur - hexamethyleentetramine (Helmitol).

Deze verbinding wordt bereid door condensatie van citroenzuur met formaldehyde of chloormethylalkohol en overvoering van het zoo gevormde anhydromethyleencitroenzuur in het hexamethyleentetraminezout (Viert. Jahresschr. f. Prakt. Pharm. **I**, 26 (1904)).

Tollens en zijne leerlingen Schulz, Henneberg en Weber (Ann. d. Chemie **289**, 20 (1895), **292**, 31 (1896), **299**, 316 (1898)) bestudeerden de inwerking van formaldehyde op organische zuren, als wijnsteen-zuur en citroenzuur.

W. Sternberg (Pharm. Zeit. **46**, 1003 (1901)) geeft daarna nauwkeurig de bereidingsmethode van methyleenwijnsteen-zuur en methyleencitroenzuur. Hij verving formaldehyde door paraform. terwijl geconcentreerd zwavelzuur of zoutzuur als condensatiemiddelen gebruikt werden.

Deze methode bleek mij zeer juist en gaf eene goede opbrengst. Het aldus verkregen anhydromethyleencitroenzuur kleurt zich bruin bij 190°, terwijl het bij 205° smelt. Het is goed oplosbaar in warm water, minder in koud (1 : 40). Het ontleedt niet door water of zuren, wel door carbonaten of alkaliën. Het is onoplosbaar in chloroform en aether, oplosbaar in alcohol en aceton.

De verbinding met hexamethyleentetramine kon ik verkrijgen door beide zeer geconcentreerd in alcohol op te lossen en deze oplossingen warm bijeen te voegen. Bij afkoeling kristalliseert het zout onmiddellijk uit. Het smeltpunt is 165°—170°.

Phenol mono- en polysulfozuren en hunne halogeenderivaten met hexamethyleentetramine.

Deze verbindingen worden bereid volgens D. R. P. 124.231 van Weiler ter Meer (Pharm. Jahresbericht **36**, 293 (1901)):

Men voegt bij de oplossing van deze zuren zooveel hexamethyleentetramine toe, dat op iedere sulfogroep één molecule van de base komt en scheidt daarna de ontstane verbinding uit de oplossing af.

Er ontstaan nieuwe karakterestieke verbindingen, die eigenschappen bezitten, welke de componenten niet hebben. Brengt men in eene siroopdikke oplossing van p-phenol-sulfozuur hexamethyleentetramine in moleculaire hoeveelheid, dan ontstaat eene olieachtige vloeistof. Wordt deze in een mengsel van alkohol en aether gebracht, dan kristalliseert p-phenol-sulfozuurhexamethyleentetramine uit. Deze naaldjes zijn gemakkelijk oplosbaar in water, weinig in alkohol, bijna onoplosbaar in aether. Behalve de bereiding van bovengemelde verbindingen, is er over het gebruik niets bekend. De verbindingen hebben in ons land weinig of geene toepassing gevonden en worden daarom hier slechts voor de volledigheid vermeld.

Borozuur en citroenzuur met hexamethyleentetramine.

Voor de bereiding van deze borocitraten worden in het patent van Athenstedt en Redeker (Chem. C. **82**, II, 1394 (1911)) drie methoden gegeven, n.l.:

1. Men mengt de componenten onder elkander door wrijven.
2. Men wrijft de componenten af met weinig alkohol. De massa wordt kristallijn. Men verdrijft den alkohol door verdampen bij lage temperatuur of door afzuigen en drogen.

3. Men maakt alcoholische oplossingen van de componenten en voegt ze bijeen.

Het product slaat dan neer. Afhankelijk van methode en hoeveelheid der componenten verkrijgt men:

$C_6H_8O_7$	3HBO ₂	2C ₆ H ₁₂ N ₄	(ontledingspunt 182°);
$C_6H_8O_7$	3HBO ₂	3C ₆ H ₁₂ N ₄	(„ 192°);
2C ₆ H ₈ O ₇	2HBO ₂	3C ₆ H ₁₂ N ₄	(„ 185°);
2C ₆ H ₈ O ₇	4HBO ₂	3C ₆ H ₁₂ N ₄	(„ 180°);
2C ₆ H ₈ O ₇	6HBO ₂	3C ₆ H ₁₂ N ₄	(„ 178°).

Het zijn witte, lichtbestendige verbindingen, in water zeer oplosbaar, moeilijk oplosbaar in alcohol.

Over de toepassing kan hetzelfde gezegd worden als van de verbindingen met phenol-sulfozuur. Zij worden ook slechts volledigheidshalve vermeld.

Sulfosalicylzuur met hexamethyleentetramine (Hexal en Neohexal).

Meer toepassing dan de vorige verbindingen heeft de bovenstaande combinatie onder den naam hexal gevonden. Hexal bestaat uit één molecule hexamethyleentetramine en één molecule sulfosalicylzuur $C_6H_{12}N_4SO_3H$ $C_6H_3(OH)COOH$; het zijn witte glanzende kristallen, die in water goed oplosbaar zijn.

Een tweede verbinding van hexamethyleentetramine met sulfosalicylzuur is het neohexal, bestaande uit één molecule sulfozuur en twee moleculen hexamethyleentetramine.

De bereiding is beschreven in D. R. P. 266.122 van J. D. Riedel (Pharm. Zeit. 28, 259 (1913)).

14 gram hexamethyleentetramine wordt gemengd met 36 gram sulfosalicylzuurhexamethyleentetramine in de juist voldoende hoeveelheid koud water opgelost en aan de zoo noodig gefiltreerde oplossing alcohol toegevoegd. Men verkrijgt gemakkelijk oplosbare, goed gevormde kristallen, die bij 180° C. onder geelworden smelten. Zij bevatten 6.44 % zwavel. De kristallen zijn gemak-

kelijk oplosbaar in water, zeer moeilijk in alcohol, aether, aceton en chloroform. Men verkrijgt ze ook door inwerking van één molecule sulfosalicylzuur met twee moleculen hexamethyleentetramine in absoluten alcohol. Men lost 7 gram hexamethyleentetramine op in 11 cM³ absoluten alcohol en mengt dit met eene oplossing van 5.5 gram sulfosalicylzuur in 3.5 cM³ alcohol. Bij bekoelen scheiden zich kristallen af. (D. R. P. 266.122.)

De bereiding van deze producten is zeer eenvoudig en biedt geene moeilijkheden.

Campherzuur-hexamethyleentetramine.

Het neutrale en zure campherzure zout van hexamethyleentetramine zijn in de therapie ingevoerd onder den naam Amphotropin (Viert. Jahresschr. f. Prakt. Pharm. 9, 101 (1912)).

Als formule van het neutrale zout wordt opgegeven $C_8H_{14}(COOH)_2(CH_2)_6N_4$, met een gehalte van 41.4—42 % campherzuur.

De campherzure zouten van hexamethyleentetramine worden volgens Engelsch patent 21728 van Meister Lucius Brüning bereid door oplossen van hexamethyleentetramine en campherzuur in moleculaire hoeveelheden in een indifferent oplosmiddel, zooals alcohol, chloroform, enz. en dan laten uitkristalliseeren (Chem. Zeit. 37, 142 (1913)).

De bereiding is niet zoo eenvoudig als opgegeven is. Zoowel in alcohol als in chloroform kristalliseert geen campherzuurzout uit. Een beter resultaat werd aldus door mij verkregen:

- a. 1 Gram campherzuur en 1.4 gram hexamethyleentetramine werden in zeer weinig warme chloroform opgelost en daarna veel aether aan de oplossing toegevoegd. De kristallen, die ontstonden, werden afgezogen, met wat aether nagewasschen en in den exsiccator gedroogd. De opbrengst was 1.6 gram. Voor de neutralisatie van 200 m gram van dit zout

waren noodig $8 \text{ cM}^3 \text{ } 1/10 \text{ N. KOH} = 80 \text{ m.gram campherzuur of } 40 \%$.

Berekend voor $\text{C}_8\text{H}_{14} (\text{COOH})_2 (\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4)_2$ aan Campherzuur: 41.66% . Gevonden: 40% .

De kristallen bestaan dus uit 2 moleculen hexamethyleentetramine en 1 molecule campherzuur, overeenstemmend met het neutrale zout.

- b. Het zure zout werd bereid door 1 gram campherzuur en 0.7 gram hexamethyleentetramine in zeer weinig chloroform op te lossen en veel aether toe te voegen. De ontstane kristallen werden na isolatie getitreerd.

Voor de neutralisatie van 200 m.gram van dit zout waren noodig $11.4 \text{ cM}^3 \text{ } 1/10 \text{ N. kaliloog} = 114 \text{ m.gram campherzuur of } 57 \%$.

Berekend voor $\text{C}_8\text{H}_{14} (\text{COOH})_2 \text{ C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4$ aan Campherzuur: 58.82% . Gevonden: 57% .

De kristallen bestaan dus uit 1 molecule hexamethyleentetramine en 1 molecule campherzuur, overeenstemmend met het zure zout.

Het bleek mij, dat deze verbindingen zeer los en onbestendig zijn. Lost men namelijk de zouten opnieuw op in warme chloroform en slaat men ze dan neer met aether, dan bevatten de gevormde kristallen veel meer hexamethyleentetramine en veel minder campherzuur. Zij worden dus door deze bewerking ontleed, waarbij hexamethyleentetramine grootendeels neerslaat en het campherzuur in oplossing blijft.

De aldus gevormde kristallen bevatten na deze bewerking slechts 6.8 en 30% campherzuur, en daarvoor 40 en 57% , een bewijs dus, dat zij zeer gemakkelijk in de componenten uiteenvallen.

Looizuur met hexamethyleentetramine.

Deze verbinding wordt volgens Hock gemaakt door 14 gram hexamethyleentetramine op te lossen in

20 cM³ water en daarbij onder roeren eene oplossing van 3.2 gram tannine in 20 cM³ koud water te voegen. Het ontstane neerslag wordt scherp afgeperst en dan langzaam op 100° C. verhit.

De massa wordt eerst dun vloeibaar, dan steeds taaier tot het tenslotte tot een harde klomp verstijft. Hetzelfde resultaat verkrijgt men, wanneer men het product met glycerine of water langen tijd kookt (K. Hock, Chem. Ind. 1898, 58).

Dit geneesmiddel heeft weinig of geen toepassing gevonden en wordt de bereidingswijze volledigheidshalve vermeld.

Vermoedelijk zal hier door de verhitting eene ontleding van hexamethyleentetramine intreden en formaldehyde vrijkomen, dat met looizuur eene onoplosbare verbinding geeft, op welke laatste reactie Glücksmann ook zijne looistofbepaling met formaldehyde gebaseerd heeft. (Zur Werthbestimmung des Tannins, Pharmazeutische Praxis 3, 271 (1904) en 5, 33 en 86 (1906)).

Acetylsalicylzuur met hexamethyleentetramine.

Deze verbinding wordt bereid volgens D. R. P. 303.450 van L. Egger (Chem. Zeit. 42, Rep. 109 (1918)).

Men wrijft vast hexamethyleentetramine met de moleculaire hoeveelheid acetylsalicylzuur in een ter oplossing van hexamethyleentetramine alleen voldoende hoeveelheid alcohol tot volkomen oplossing en laat het ontstane acetylsalicylzure hexamethyleentetramine uitkristalliseeren.

Het oplossen der componenten in weinig alcohol gelukte wel, doch hoe gering de hoeveelheid oplosmiddel ook genomen werd, er kristalliseerde niets uit. Wel ontstond spoedig geelkleuring, gelijktijdig met een sterken azijnzuurreuk. Werd direct aan de alcoholische oplossing aether toegevoegd, dan zette zich een stroop

af, die na eenigen tijd gedeeltelijk kristallijn werd. Deze rozetvormige kristallen bevatten volgens analyse 46.62% acetylsalicylzuur.

De verbinding $C_6H_4 O CO CH_3 COOH C_6H_{12}N_4$ bevat volgens berekening 56.25 % acetylsalicylzuur. Het verkregen product had dus eene andere samenstelling. Het voordeel van de verbinding zou bestaan in eene verhoogde bacteriëndoodende werking boven niet geacetyleerde verbindingen, berustend op eene sterke formaldehydeoplossing en verlangzaamde uitscheiding der componenten, die daardoor langer in het lichaam werkzaam zouden blijven.

Het is echter zeer aannemelijk, dat de verbinding, zoo die al gemaakt is (tot nu toe verscheen zij niet als geneesmiddel in den handel) zeer spoedig in het maagsap zal ontleden en de toediening dan zou overeenkomen met het geven van hexamethyleentetramine, salicylzuur en azijnzuur.

Er zij ook op gewezen, dat acetylsalicylzuur en hexamethyleentetramine in de receptuur als onvereinigbaar zijn vermeld. Een mengsel dezer stoffen wordt onmiddellijk vochtig en ontleedt vrij spoedig onder afsplitsing van azijnzuur.

HOOFDSTUK VI.

Nieuwe verbindingen van hexamethyleentetramine.

Hexamethyleentetramine reageert met tal van stoffen van uiteenlopend karakter en hoewel het aantal verbindingen, dat bekend is, bijzonder groot is, werden tijdens het onderzoek nog eenige nieuwe verbindingen aan dit aantal toegevoegd. Het doel, dat daarmede beoogd werd, lag soms in het zoeken naar nieuwe therapeutica, voor zoover de componenten daarvoor in aanmerking kwamen, soms in het nagaan van de verhouding van hexamethyleentetramine tot verschillende chemische verbindingen, uit welke verhouding een praktische conclusie zou te trekken zijn voor het aantoonen of de quantitative bepaling van hexamethyleentetramine eenzijdig, en de component anderzijds.

Verbinding met oxaalzuur.

H. Moschatus en B. Tollens (Liebig's Annalen **272**, 271 (1893)) maakten vele verbindingen van hexamethyleentetramine, o. a. het tartraat, maar slaagden niet het oxalaat en het citraat te bereiden. Met oxaalzuur kregen zij ontleding onder formaldehydevorming, met citroenzuur ontstond eene dikke stroop.

Het gelukte mij het oxalaat en het citraat aldus te bereiden:

Eene oplossing van 12.6 gram oxaalzuur (1 mol.) in 150 cM³ koud water opgelost werd gevoegd bij eene oplossing van 14 gram (1 mol.) hexamethyleentetramine in 30 cM³ water. Vervolgens werd toegevoegd 300 cM³ Spiritus fortior, waarna een kristallijn neerslag ontstond. Na eenige uren werd afgezogen, met Spiritus fortior afgewasschen en bij gewone temperatuur in een vacuum-exsiccator gedroogd. Bij analyse bleek de stof 39.15 % watervrij oxaalzuur te bevatten. De verbinding $(\text{COOH})_2(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ bevat 39.13 %, dus bestaat de nieuwe ver-

binding uit 1 molecule hexamethyleentetramine en 1 molecule oxaalzuur, en zou dus een zuur oxalaat genoemd moeten worden.

Vervolgens werd de volgende proef genomen:

Eene oplossing van 12.6 gram (1 mol.) oxaalzuur in 200 cM³ Spiritus fortior, werd onder voortdurend roeren gemengd met eene oplossing van 30 gram (iets meer dan 2 mol.) hexamethyleentetramine in 300 cM³ Spiritus fortior. Na een paar uren staan werd afgezogen, met spiritus nagewasschen, en in een vacuum-exsiccator gedroogd.

De verbinding bevatte 38.29 % watervrij oxaalzuur, terwijl eene verbinding $(\text{COO H})_2 ((\text{CH}_2)_6 \text{N}_4)_2$, dus het neutrale oxalaat 24.32 % oxaalzuur zou bevatten.

Dus bij overmaat hexamethyleentetramine ontstaat toch het zure zout.

Verbinding met citroenzuur.

De bereiding van de verbinding met citroenzuur gaf meerdere moeilijkheden. Moschatus en Tollens schreven, dat steeds eene dikke stroop verkregen werd, die niet tot kristallisatie was te brengen.

2.1 gram citroenzuur (1 mol.) en 4.2 gram hexamethyleentetramine (3 mol.) werden afzonderlijk in sterke spiritus opgelost en de oplossingen bijeengevoegd. Er ontstond direct eene melkachtige troebeling, die overging in een stroopvormig neerslag. Deze stroop was niet tot kristallisatie te brengen.

Dezelfde proef werd herhaald en de sterke spiritus vervangen door aether. Ook daarmee werd geen resultaat bereikt. Uitgaande van de veronderstelling, dat de aanwezigheid van water de kristallisatie van eene zeer hygroscopische stof als citroenzuurhexamethyleentetramine zou kunnen zijn, besloot ik watervrij citroenzuur te nemen en absoluten alkohol in plaats van sterke spiritus.

Thans werden 1.92 gram watervrij citroenzuur (1

mol.) en 5.6 gram hexamethyleentetramine (4 mol.), dus eene overmaat van het laatste, afzonderlijk in absoluten alkohol opgelost en deze oplossingen bijeengevoegd. Vervolgens werd nog een gelijk volumen aether toegevoegd. De doorschijnende stroop, die zich afgezet had, vertoonde geene neiging tot kristallisatie. Eerst na eenige weken rustig staan in een gesloten kolf vertoonde zich in de stroop eene ondoorschijnende plaats, eene beginnende kristallisatie, die een week later zoover was voortgeschreden, dat de geheele stroop in eene kristallijne massa was veranderd. Bij titratie met natronloog en phenolphthalëine bleek de kristal massa niet homogeen te zijn en wisselende hoeveelheden citroenzuur te bevatten.

De massa werd daarom in een mortier fijn gewreven en goed gewasschen met sterke spiritus, vervolgens afgezogen en nog eenige malen met spiritus nagewasschen. Aldus werd niet gebonden hexamethyleentetramine, dat mede door den aether was neergeslagen, verwijderd. Het citroenzuur werd bepaald door titratie met loog en phenolphthalëine, en hexamethyleentetramine door eene ammoniakbepaling.

De analyse gaf:

Citroenzuur (watervrij) 57.62 % ;

Hexamethyleentetramine 41.90 % .

Berekend voor:

$(\text{CH}_2)_6 \text{N}_4 \cdot \text{C}_3 \text{H}_4 \text{OH} (\text{COOH})_3$:

Citroenzuur 57.83 % ;

Hexamethyleentetramine 42.17 % .

Uit deze getallen blijkt, dat de verbinding bestaat uit 1 molecule citroenzuur met 1 molecule hexamethyleentetramine, en tevens, dat zich bij aanwezigheid van overmaat hexamethyleentetramine niet de verbinding vormt, die op 1 molecule citroenzuur 3 moleculen hexamethyleentetramine bevat, doch het zure zout.

Verbinding met dimethylsulfaat.

Bij eene oplossing van 14 gram hexamethyleentetramine in 250 cM³ Spiritus fortior voegt men 12.6 gram dimethylsulfaat, verdund met 25 cM³ Spiritus fortier. Na 24 uren staan wordt de kristal massa afgezogen, met weinig spiritus nagewasschen en in een vacuum-exsiccator gedroogd.

De opbrengst was 13.5 gram. Het smeltpunt 143° C.

De analyse was als volgt:

Zwavelbepaling:

500 m.gram stof wordt innig gemengd met 3 gram kaliumnitraat en 4 gram natriumcarbonaat en daarna in een bedekte kroes zacht gegloeid. Na afkoeling wordt de massa opgelost in water, aangezuurd met zoutzuur en in de kookhitte neergeslagen met BaCl₂ oplossing. Het neerslag wordt afgefiltreerd, gedroogd, gegloeid en gewogen als BaSO₄.

Stikstofbepaling:

1 Gram stof wordt met 50 cM³ water en 10 cM³ verdund zoutzuur gekookt, waarna het alkalisch gemaakt wordt met natronloog. De ammoniak wordt overgedestilleerd, opgevangen in 50 cM³ N. zuur en de overmaat zuur teruggetitreerd met N. loog (methyloranje).

Berekend voor (C H₂)₆ N₄ (CH₃)₂ SO₄: Gevonden:

Zwavel:	12.03 % ;	12.20 % ;
Stikstof:	21.05 % .	20.86 % .

Hieruit blijkt dus, dat de verbinding uit gelijk aantal moleculen der componenten is opgebouwd.

Het snelle reageeren van hexamethyleentetramine met dimethylsulfaat verklaart ook de bruikbaarheid van deze stof als vulmateriaal voor gasmaskers in den oorlog, waar bij gasaanvallen en in gasbommen veelvuldig het zeer giftige dimethylsulfaat werd aangewend.

Verbinding met diaethylbarbituurzuur (Veronal).

Men voegt koud verzadigde alcoholische oplossingen

van 14 gram hexamethyleentetramine (1 mol.) en 18.4 gram diaethylbarbituurzuur (1 mol.) bij elkander en laat dan 24 uren staan. Men zuigt dan de afgescheiden kristallen af en wast met weinig Spiritus fortior na. droogt bij gewone temperatuur. De opbrengst is 12 gram. Het zijn groote veervormige kristallen, die bij 186° C. smelten. In water ontleden zij onder afscheiding van diaethylbarbituurzuur, terwijl hexamethyleentetramine in oplossing gaat. De analyse bestond uit eene ammoniakbepaling na ontleding met zuur en eene gehaltebepaling van diaethylbarbituurzuur door 1 gram op te lossen in 0.5 gram zoutzuur en 50 cm³ water, te koken en na bekoeling volledig uit te schudden met aether. De aether werd in een gewogen kolf afgedestilleerd en de rest na drogen gewogen.

Berekend voor:

$(\text{CH}_2)_6 \text{N}_4 (\text{C}_2 \text{H}_5)_2 \text{C} (\text{CO} \text{NH})_2 \text{CO}$: Gevonden:

Hexamethyleentetramine: 43.21 % ; 43.96 % ;

Diaethylbarbituurzuur: 56.79 % . 55.95 % .

De verbinding bestaat dus uit een gelijk aantal moleculen der componenten.

Verbinding met saccharine.

Saccharine lost zeer gemakkelijk op in eene waterige oplossing van hexamethyleentetramine. Er kristalliseert echter niets uit, ook niet na toevoeging van alcohol. Eene verzadigde alkoholische oplossing van hexamethyleentetramine gevoegd bij die van saccharine geeft geene kristallisatie. Voegt men echter eene overmaat vaste saccharine bij eene verzadigde alkoholische oplossing van hexamethyleentetramine en filtreert men dan de overmaat saccharine af dan vormen zich in het filtraat kristallen.

Nadat dit geconstateerd was, werd de volgende methode toegepast:

1.4 gram hexamethyleentetramine en 1.83 gram saccharine werden bij elkander gevoegd en in zoo weinig

mogelijk Spiritus fortior bij zachte verwarming opgelost. Na bekoeling vond kristallisatie plaats.

De kristallen bleken in aether onoplosbaar. Werd aether aan de moederloog toegevoegd tot de melkachtige troebeling nog juist verdween, dan kristalliseerde nog meer uit. De verbinding kleurde zich bij 125° C. geel en smolt onder ontleding bij 148°—150° C.

De analyse gaf het volgende resultaat:

Berekend voor: $C_6H_4COSO_2NH(CH_2)_6N_4$: Gevonden:

Zwavel: 9.90 % ; 9.70 % ;

Stikstof: 21.67 % . 21.28 % .

De verbinding is dus uit een gelijk aantal moleculen der componenten opgebouwd.

Verbinding met phenylchinolinecarboonzuur (Atophan).

Atophan is een jichtmiddel, dat de laatste jaren veel aanbevolen en gebruikt wordt. De werking berust op het oplossend vermogen van urinezuur en urinezure zouten, en waar ook hexamethyleentetramine als oplossend middel van urinezuur en uraten wordt aanbevolen, scheen het mij toe, dat eene combinatie van deze middelen wel therapeutisch belang kon hebben. daar de componenten elkaars werking in het lichaam konden ondersteunen.

De bereiding van deze verbinding slaagde aldus:

Een mengsel van 12.45 gram atophan en 7 gram gepoederd hexamethyleentetramine wordt onder verwarming opgelost in 60 cM³ absoluten alkohol. De bruine oplossing wordt warm gefiltreerd en het filtraat ter kristallisatie terzijde gezet. Na drie uren staan worden de kristallen afgezogen, met weinig absoluten alkohol gewassen en bij gewone temperatuur in een vacuum-exsiccator gedroogd. De opbrengst was 14.5 gram. Het zijn bruine kristallen. Smeltpunt 166° C. Zij worden door water ontleed, vooral bij verwarming.

De analyse gaf het volgende resultaat:

Berekend voor:

$C_6H_5C_9NH_5COOH (CH_2)_6 N_4$:	Gevonden:
Hexamethyleentetramine: 35.99 % .	35.96 % .

Ook deze verbinding bestaat dus uit aequimoleculaire hoeveelheden der componenten.

Verbinding met oxyphenylchinolindicarboonzuur (Hexophan).

Hexophan is ook een jichtmiddel, dat zijne werking dankt aan de urinezuur verwijderende eigenschap van chinoline en de diuretische werking van het salicylzuur (Viert. Jahrsehr. f. Prakt. Pharm. 12, 309 (1915)). Het wordt bereid door condensatie van acetylsalicylzuur met isatine in alkalische oplossing en wordt gezuiverd door omzetting in het natriumzout (Pharm. W. 53, 71 (1916)).

Het is bijna onoplosbaar in water, alcohol, benzol, chloroform, tetrachloorkoolstof, amylacetaat, doch lost goed op in geconcentreerde waterige en alcoholische hexamethyleentetramineoplossingen.

Ter bereiding van eene verbinding met hexamethyleentetramine werd 3.27 gram hexophan (1 mol.) met 4.20 gram hexamethyleentetramine (3 mol.) in 50 cM³ Spiritus fortior gekookt. Slechts een gering gedeelte van de hexophan scheen in oplossing te gaan. Na filtratie en bekoeling van de spiritueuze oplossing kristalliseerde slechts een zeer geringe hoeveelheid (400 m.gram) stof uit, die kwalitatief hexophan en hexamethyleentetramine bleek te bevatten.

De analyse gaf het volgende resultaat:

Berekend voor: $C_{17}H_{11}NO_5 (CH_2)_6 N_4$:	Gevonden:
Hexamethyleentetramine: 31.2 % .	31.5 % .

Deze verbinding bestaat dus uit aequimoleculaire hoeveelheden der componenten.

Hetgeen na filtratie van de spiritueuze oplossing

(zie boven) achterbleef, werd nagewasschen met sterke spiritus en in een exsiccator gedroogd, daarna geanalyseerd.

Ook deze stof bevatte bij analyse 30.9 % hexamethyleentetramine en stemt dus met de voorgaande overeen. Het blijkt dus, dat bij koken van hexophan in spiritueuze oplossing met overmaat hexamethyleentetramine slechts één molecule hexamethyleentetramine gebonden wordt en dus de aequimoleculaire verbinding ontstaat.

HOOFDSTUK VII.

De eigenschappen van hexamethyleentetramine.

§ I. HET TOT STAND KOMEN VAN HARE VERBINDINGEN.

Hexamethyleentetramine is eene zwakke base, die met tal van andere chemische lichamen, als zuren, phenolen, zouten en esters verbindingen aangaat. De verbindingen met hexamethyleentetramine komen des te gemakkelijker tot stand naar mate de stof, waarmede gereageerd wordt, een sterker zuur- of phenolkarakter draagt. Zoo worden de verbindingen met sterke zuren, zooals zwavelzuur, zoutzuur gemakkelijk gevormd en zijn zeer bestendig.

Met zeer zwakke zuren reageert hexamethyleentetramine minder gemakkelijk, zooals bijvoorbeeld met diaethylbarbituurzuur, waarmede in spiritueuze oplossing eene verbinding wordt gevormd, welke echter in water ontleedt. Met santonine, een zuurlacton, werd geene verbinding verkregen. Ook worden dan alleen met meerwaardige zuren neutrale zouten verkregen, wanneer het sterke zuren zijn, zooals met zwavelzuur het sulfaat en het bisulfaat gevormd worden. Bij oxaalzuur en citroenzuur echter zien wij ook bij aanwending van eene overmaat hexamethyleentetramine slechts één molecule aan één molecule zuur gebonden worden en aldus de bi-zouten ontstaan.

Hetzelfde geldt voor de esters. Esters van sterke organische zuren, zooals aethylbromide, dimethylsulfaat, geven met hexamethyleentetramine direct verbindingen, maar met esters van zwakke zuren, zoo als aethylacetaat, phenylsalicylaat (Salol), de aethylester van methylphenylchinolinecarbonzuur (Novatophan) de aethylester van phenyleinchoninezuur (Acétrin) konden geen verbindingen verkregen worden. Deze feiten werden ook vastgesteld voor de verbindingen met phenolen. Met phenol geeft hexamethyleentetramine in waterige en

alkoholische oplossing direct eene verbinding, doch met zwakkere phenolen, zooals morphine-base, ortho-oxy-chinoline kon op geenerlei wijze eene combinatie verkregen worden.

Tenslotte dienen de verbindingen met metaalzouten besproken te worden. Gaan wij na, welke verbindingen met metaalzouten gemaakt en in de litteratuur beschreven zijn, zooals die met calciumchloride, mercurichloride, cuprichloride, ferrisulfaat, magnesiumchloride, zinkchloride, cobalnitraat, mangaanchloride en andere, dan zien wij, dat ook deze zouten alle zijn opgebouwd uit eene zwakke base met een sterk zuur. Vanino trachtte ook eene verbinding te maken met bariumchloride, doch dit gelukte hem niet. Voor hetzelfde doel werd door mij 14 gram hexamethyleentetramine en 12 gram bariumchloride in zoo weinig mogelijk water opgelost en geprecipiteerd met Spiritus fortior. Het kristallijne neerslag bestond alleen uit bariumchloride en bevatte geen spoor hexamethyleentetramine.

Het mishukken van de bereiding eener bariumchloride-verbinding moet toegeschreven worden aan de combinatie van een sterke base met een sterk zuur. Evenmin zijn verbindingen te maken met neutrale kalium- en natriumzouten en zien wij daaruit, dat de metaalzout-verbindingen ook slechts dan tot stand komen, als het metaalzout een zuur zout is of opgebouwd uit een sterk zuur met eene zwakke base.

§ II. VERHOUDING TOT DE ALCALOÏDEN EN ALCALOÏDEN-REAGENTIA.

Hexamethyleentetramine vertoont veel overeenkomst met de alcaloïden.

In de eerste plaats is het een zwakke organische stikstofhoudende base, die met zuren zouten vormt. Deze zouten zijn meestal goed oplosbaar in water en moeilijk in alcohol. Door alkali worden zij weer ontleed, onder vrijkoming van de base. Het bleek mij ook,

dat hexamethyleentetramine als zout, bijv. zoutzuur-hexamethyleentetramine in waterige oplossing niet uitschudbaar is met chloroform, na alkalisch maken echter wel.

In tegenstelling met sommige alcaloïden geeft hexamethyleentetramine geene kleuring met geconcentreerd zwavelzuur en de reagentia van Fröhde en van Erdmann, doch vele andere alcaloïden doen dit evenmin. Met de bekende alcaloïdreactieven geeft hexamethyleentetramine wel neerslagen en wel als volgt:

Met Mayer's reagens:	Lichtgeel neerslag, alleen in zure oplossing, oplosbaar in spiritus.
Met Bouchardat's reagens:	Geelbruin neerslag, oplosbaar in spiritus.
Met tannine-oplossing:	Wit neerslag.
Met picrinezuur:	Neerslag van het kristallijne picraat.
Met mercurichloride:	} Neerslagen van de dubbel- verbindingen evenals bij de alcaloïden ter identificatie zeer bruikbaar.
Met goudchloride:	
Met platinachloride:	

Uit deze vele punten van overeenkomst mag men besluiten, dat hexamethyleentetramine zeer dicht bij de alcaloïden staat en alhoewel het geen plantenbase is, zou men met meer recht dan acetanilide, antipyrine en phenacetine, deze base tot de zoogenaamde kunst-alcaloïden kunnen rekenen.

Door mij werd verder ook nagegaan hoe hexamethyleentetramine zich tegenover alcaloïdzouten in waterige en alcoholische oplossing gedroeg. Een twintigtal alcaloïden en alcaloïdzouten werden zoo geconcentreerd mogelijk in alcohol en ook in water opgelost. Bij deze oplossingen werd hexamethyleentetramine toegevoegd en gedurende eenige dagen waargenomen. Direct ontstonden in de waterige oplossingen neerslagen bij chi-

ninebisulfaat en bioxalaat, die chininesulfaat en oxalaat bleken te zijn. Na eenige dagen eerst kristalliseerde uit de waterige oplossing wat morphinebase uit, terwijl alle overige oplossingen helder bleven.

Uit het helder blijven van de overige oplossingen zou men concludeeren, dat hexamethyleentetramine niet op de alcaloïdzouten inwerkt.

Dit toch is wel het geval:

0.5 Gram chininehydrochloride en 0.5 gram hexamethyleentetramine werden opgelost in 25 cM³ water en vervolgens uitgeschud met 20 cM³ aether. Na afdestilleeren van den aether bleek de rest van 42 milligram alleen te bestaan uit chininebase en bevatte geen spoor hexamethyleentetramine. Werden 396.5 milligram (1 mol.) zoutzure chinine opgelost in 20 cM³ water en 140 milligram (1 mol.) hexamethyleentetramine toegevoegd en vervolgens drie malen met 20 cM³ aether uitgeschud, dan bleef na afdestillatie van den aether 223 (theoretisch 1 mol. = 324) milligram rest achter, die uitsluitend uit chininebase bestond.

Ook met chloroform werd 223 milligram verkregen. Bij andere alcaloïdzouten deden zich dezelfde verschijnselen voor. Wanneer moleculaire hoeveelheden alcaloïdzout en hexamethyleentetramine in water opgelost werden en deze oplossing uitgeschud werd met chloroform of aether, dan bestond de rest na afdestilleeren van den aether of chloroform uit alcaloïdbase, soms met sporen hexamethyleentetramine.

Voor 397 milligram strychninenitraat (1 mol.) werd, met aether uitgeschud, gevonden 34 milligram strychnine, echter met chloroform 275 milligram. De hoeveelheid alcaloïdbase, die achterblijft, is afhankelijk van de oplosbaarheid van de base in het oplosmiddel. Afgaande op het feit, dat hexamethyleentetramine geen alcaloïdbase uit de waterige oplossing van alcaloïdzouten neerslaat, doch dat bij uitschudden met een oplosmiddel, waarin hexamethyleentetramine zeer slecht en de alcaloïdbase zeer

goed oplost, deze base in dit oplosmiddel overgaat, moet ik concludeeren, dat hexamethyleentetramine wel op alcaloïdzouten inwerkt, doch dat een evenwicht ontstaat:

Chinine H Cl + hexam. $\rightleftharpoons$ Chininebase + hexam. H Cl.,
welk evenwicht dicht ligt bij de 100 % alcaloïdzout.

Alleen bij zoutzure morphine wordt meer zout gesplitst en meer base in vrijheid gesteld, welke na eenigen tijd uitkristalliseert. Dat het evenwicht dicht bij de 100 % alcaloïdzout ligt is te concludeeren uit het waargenomen feit, dat bij alle alcaloïdzouten op één na, geen neerslag ontstond na toevoeging van hexamethyleentetramine. Lag het evenwicht meer in de richting van alcaloïdbase + hexamethyleentetraminezout, dan zou deze alcaloïdbase direct neerslaan. Thans is de hoeveelheid vrije base zoo gering, dat deze in oplossing blijft.

Een tweede bewijs, dat het evenwicht ligt in de richting alcaloïdzout + hexamethyleentetramine, vindt men in het feit, dat chininebase oplost in eene waterige oplossing van zoutzuurhexamethyleentetramine.

HOOFDSTUK VIII.

Hexamethyleentetramine en zijne verbindingen in het spijsverteringskanaal.

§ I. INWERKING VAN HET ZOUTZUUR VAN HET MAAGSAP OP HET GENEESMIDDEL.

Hexamethyleentetramine wordt door zuren ontleed onder afsplitsing van formaldehyde. Deze ontleding is afhankelijk van de temperatuur en de concentratie van het zuur. R. Ischidzu en T. Inoue (Journ. Pharm. Soc. Japan 1906, 1 door Pharm. Jahresber. **41**, 270 (1906)) bestudeerden de inwerking van verschillende zuren op hexamethyleentetramine, waarbij bleek, dat bij zoutzuur concentraties, die in de maag voorkomen, hexamethyleentetramine zeker wordt ontleed, terwijl de lichaamstemperatuur ook de ontleding sterk zal bevorderen.

P. G. J. Duker (Ned. Tijdschr. voor Gen. **57**, 11, 915 (1913)) bespreekt in een artikel de waarde der nieuwere geneesmiddelen bij cystitis en pyelitis de medische litteratuur van hexamethyleentetramine en hare verbindingen als borovertine, helmitol, saliformine, hexal, hetraline, enz. Verder gaat hij den groei na van verschillende bacteriën in urine na gebruik dezer geneesmiddelen. Uit de onderzoekingen blijkt o. a., dat de preparaten verschillende werking hebben, waaruit volgt, dat het niet onverschillig is met welke stof hexamethyleentetramine gecombineerd gegeven wordt. Bovendien wordt bewezen, dat er ongunstige resultaten komen, wanneer hexamethyleentetramine en eveneens helmitol hunne werking in een alkalisch milieu ontvouwen.

Dit laatste wordt nader bevestigd door een onderzoek van P. Trendelenberg (Münch. Med. Woch. **66**, 653 (1919)) over de ontleding van hexamethyleentetramine in maag en darmkanaal. Hij vond, dat bij zure reactie formaldehyde afgesplitst werd en bij sterk alkalische reactie de vergelijking in andere richting verliep, zoo-

dat uit formaldehyde en ammoniak weer hexamethyleentetramine werd gevormd. De grens van beide reacties ligt voorbij het neutrale punt in het alkalische gebied. Hij geeft eene graphische voorstelling van de ontleding van hexamethyleentetramine, waarbij de gesplitste hoeveelheid hexamethyleentetramine op de ordinaat in procenten wordt uitgezet en de waterstofionenconcentraties als negatieve logaritmen van de normaliteit op de abscis ($p\text{ H O} = \text{Normaal H ionenconcentratie}$, $p\text{ H 2} = 1/100\text{ N. H ionenconcentratie}$, enz.).

Bij eene temperatuur van 38° C. en een inwerkingsduur van één uur wordt

bij $p\text{ H} = 0$ ($\pm$ Normaal HCl)	bijna alles ontleed;
bij $p\text{ H} = 3$	13 % ontleed;
bij $p\text{ H} = 5$	3 % „
bij $p\text{ H} = 6.75$ (neutrale punt)	$1/3$ % „

Bij zes uren inwerking is de splitsing 2—3 malen sterker. De reactie van het bloed, weefselvloeistoffen, secreten ligt meestal buiten de neutrale grens ($p\text{ H} = 6.75$) en in den regel licht alkalisch. Het punt, waarbij nog juist vrij formaldehyde aantoonbaar is, ligt bij $p\text{ H} = 9$. Formaldehyde werd aangetoond door de gevoelige reactie van Jorissen, die nog 0.001 m.gram in 1 cm^3 aanwijst. (Roodkleuring van de te onderzoeken oplossing na menging met een gelijk volumen eener oplossing van phloroglucine in 30 % natronloog.)

In alle hexamethyleentetramineoplossingen, waarvan de waterstof ionenconcentratie tusschen $p\text{ H} = 6.75$ (neutrale punt) en $p\text{ H} = 8.9$ liggen (deze oplossingen kleuren zich met phenolphthalëine intens rood), kon formaldehyde aangetoond worden. Waar de waterstof-ionenconcentratie van het maagsap ligt tusschen 1/10 en 1/100 N. ($p\text{ H} = 1-2$) en na een proefontbijt $p\text{ H} = 1.6$ is, zal hexamethyleentetramine snel gesplitst worden, zoodat na een uur 30 % en na 6 uren 90 % van de toegediende hoeveelheid ontleed wordt.

Het grootste nut van de hexamethyleentetramine is dus te bereiken, wanneer het geneesmiddel gegeven wordt in een vorm, waarbij het niet onderhevig is aan den invloed van het zure maagsap en is dus de toediening van hexamethyleentetramine het meest rationeel in ge-
harde capsules.

(Zie hierover het hoofdstuk Receptuur.)

Hetgeen voor hexamethyleentetramine geldt, is ook van kracht voor haar verbindingen met zuren, echter gaat aan de ontleding van hexamethyleentetramine nog eene splitsing van de verbindingen zelf vooraf. Het bleek mij namelijk, dat de verbindingen, opgelost in water, na toevoeging van wat zoutzuur zeer spoedig ontleden. Zoutzuur verdringt de zwakkere zuren en men verkrijgt zoutzuurhexamethyleentetramine in oplossing, terwijl deze zuren vrijkomen en indien zij moeilijk oplosbaar zijn, onmiddellijk neerslaan (salicylzuur bij saliformine, boorzuur bij borovertine, enz.).

Op deze ontleding volgt die van hexamethyleentetramine in formaldehyde en ammoniak. Waar nu de verbindingen met zuren in waterige oplossingen reeds zeer onbestendig zijn en door het maagsap reeds geheel ontleden en in hare componenten uiteenvallen, kan men met recht vragen of de synthese van hexamethyleentetramineverbindingen en het in den handel brengen van deze stoffen als nieuwe waardevolle geneesmiddelen wel recht van bestaan hebben. De bovenvermelde feiten in aanmerking genomen, beteekenen zij zeker geene verrijking van onzen artsenschat. Het hoofdbestanddeel is en blijft hexamethyleentetramine en waar elke verbinding in de maag het lot van ontleding in hare componenten treft, zal men, wanneer men een tweede geneesmiddel als salicylzuur, campherzuur gelijktijdig wil toedienen, ook met een mengsel hetzelfde doel bereiken, waarbij de arts de doseering van elk der bestanddeelen in de hand houdt. Slechts één voordeel hebben de ver-

bindingen, n.l. dat zij in de receptuur gemakkelijk in poeders gedispenseerd kunnen worden.

§ II. INVLOED VAN DE GENEESMIDDELEN OP DE PEPSINEWERKING.

Bij de ontleding van hexamethyleentetramine komt formaldehyde vrij en waar dit met eiwit condensaties aangaat, is het te verwachten dat de toediening van dit geneesmiddel op de pepsinewerking in ongunstigen zin invloed zal hebben.

Howell en Keyser (Journ. Americ. Pharm. Assoc. 1917, 445) hebben dezen invloed in vitro nagegaan en komen ook tot de conclusie, dat pepsine bij aanwezigheid van hexamethyleentetramine, dus ook van formaldehyde, nagenoeg niet op eiwit inwerkt. Voortgezet gebruik moet daarom spijsverteringsstoornissen tengevolge hebben.

De vraag is echter of de verminderde pepsinewerking is toe te schrijven aan de remmende werking van formaldehyde of aan eene binding van het gunstig werkende zoutzuur tot zoutzuurhexamethyleentetramine of tot ammoniumchloride, waardoor de zuurconcentratie zou afnemen. In het laatste geval zou bij toediening van hexamethyleentetramine alleen wel en bij toevoeging van zoutzuurhexamethyleentetramine ($\text{HCl C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4$) geene afname van de pepsinewerking zijn te constateeren.

Bovendien is het van belang, om na te gaan, in hoeverre de verbindingen van hexamethyleentetramine met zuren, die als geneesmiddel worden aanbevolen, ook eene remmende werking hebben. Om dit te controleren werden door mij de volgende proeven genomen:

Eenige eieren werden 10 minuten lang in kokend water gebracht. Zij werden vervolgens door een zeef B 30 gewreven en telkens 10 gram in 90 cM³ water verdeeld. Vervolgens werd 10 cM³ N. zoutzuur en 100 respectievelijk 200 m.gram pepsine toegevoegd. Naast de blanco proef werd in de vloeistoffen ieder een halve

gram van het geneesmiddel opgelost en de temperatuur op 45° C. gebracht en daarop gehouden. Na bepaalde tijden werden de vloeistoffen in maateylinders overgeschonken en na bezinking het volumen van de onverteerbare eiwitvlokjes afgelezen.

Met 100 m.gram pepsine:		Volumen eiwitvlokjes.	
		Na 1 uur:	Na 2 uren:
1. Blanco		14 cM ³	6 cM ³
2. ½ gram hexamethyleentetramine		23 „	23 „
3. ½ „ zoutzuur- „		22 „	20 „
4. ½ „ anhydromethyleencitroenz- hexamethyleentetramine		17 „	13 „
5. ½ „ boorzuur- „		16 „	10 „
6. ½ „ campherzuur- „		20 „	16 „
7. ½ „ salicylzuur- „		29 „	28 „
8. ½ „ sulfosalicylzuur- „		28 „	26 „

Met 200 m.gram pepsine:		Volumen eiwitvlokjes.	
		Na 1 uur:	Na 2 uren:
1. Blanco		12 cM ³	7 cM ³
2. ½ gram hexamethyleentetramine		18 „	17 „
3. ½ „ zoutzuur- „		15 „	14 „
4. ½ „ anhydromethyleencitroenz- hexamethyleentetramine		8 „	5 „
5. ½ „ boorzuur- „		9 „	5 „
6. ½ „ campherzuur- „		14 „	11 „
7. ½ „ salicylzuur- „		26 „	26 „
8. ½ „ sulfosalicylzuur- „		26 „	24 „

Hieruit valt het volgende te concludeeren:

dat de waarnemingen van Howell en Keyser juist zijn: dat toevoeging van zoutzuurhexamethyleentetramine in plaats van hexamethyleentetramine wel eene verbetering is, doch slechts eene geringe, daar de verhoogde zoutzuurconcentratie eene sterkere formaldehyde-afsplitsing zal veroorzaken, die het voordeel gedeeltelijk opheft; dat hexamethyleentetramine in verbinding met de genoemde zuren ongunstig werkt, alhoewel de in-

vloed van anhydromethyleencitroenzuur en boorzuur gering is, terwijl die van campherzuur, salicylzuur en sulfosalicylzuur zeer groot is. Van deze beide laatsten is dit vermoedelijk een gevolg van de aanwezigheid van de phenolgroep, waardoor met het te verteren eiwit eene onoplosbare verbinding wordt aangegaan.

Sulfosalicylzuur precipiteert eiwit in oplossing en wordt dan, ook als eiwitreagens (o. a. in urine) gebruikt.

§ III. HEXAMETHYLEENTETRAMINE IN HET ALKALISCHE DARMVOCHT EN IN DE URINE.

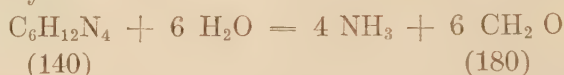
In het alkalische darmvocht zal hexamethyleentetramine niet ontleed worden en dus geene formaldehyde-afsplitsing geven, die schadelijk zou kunnen werken op de spijsverteringsprocessen. Over de schadelijke werking van formaldehyde tengevolge van het vormen van condensatieproducten met eiwitten, waarop ook het harden van weefsels en het onwerkzaam worden van enzymen berust, zijn een aantal onderzoeken gepubliceerd, vooral in verband met het conserveeren van levensmiddelen met formaldehyde. Dit conserveermiddel wordt voor het bovengenoemde doel dan ook ten sterkste afgeraden. W. D. Halliburton (Brit. Med. Journ. 1900 door Münch. Med. Woch. 48, 1116 (1901)) en H. W. Wiley, W. D. Bigelow, F. C. Weber (U. S. Depart. Agric. Bull 84, 1295).

Voor zoover hexamethyleentetramine onveranderd het darmkanaal gepasseerd is, kan verdere ontleding in de zure urine plaats vinden, waarvan dan de gunstige werking als blaasdesinfectiëns het gevolg is. De maximale waterstofioneneconcentratie van urine ligt dicht bij $pH = 5$ (P. Trendelenberg, Münch. Med. Woch. 66, 653 (1919)), de gemiddelde reactie is echter tienmaal kleiner, n.l. $pH = 6$, terwijl de minimumgrens in het alkalische gebied ligt.

De ontleding in procenten in zure urine is aldus:

Reactie	Bij maximalen zuurgraad p H = 4.9	Bij gemiddelden zuurgraad p H = 6	Bij neutrale reactie p H = 6.75
Na 1 uur:	$\pm 3.5 \%$	$\pm 1 \%$	$\pm 0.3 \%$
Na 6 uur:	$\pm 10 \%$	$\pm 2.5 \%$	$\pm 0.9 \%$

Eene verschuiving van de reactie van het neutrale punt tot dat van maximale waterstofionenconcentratie, verhoogt in dezelfde tijdseenheid de hoeveelheid afgesplitst formaldehyde op het tienvoudige. Volgens Hanzlie, Collins, Hinmann en anderen worden typhus-, coli- en andere pathogene micro-organismen eerst door formaldehyde gedood bij concentraties van 1 : 6000 en 1 : 10000. Zulk eene concentratie moet dus in de blaas bereikt worden, om den blaasinhoud te desinfecteeren. 1 Gram hexamethyleentetramine vormt maximaal 1.28 gram formaldehyde.



Bij neutrale reactie van de urine zal bij eene ontleding van 1 % in zes uren uit 1 gram hexamethyleentetramine 0.01 gram formaldehyde gevormd worden. Om dus de gewenschte concentratie 1 : 10000 formaldehyde te verkrijgen moet men dus zes uren lang 1 gram hexamethyleentetramine in 100 cM³ urine hebben, hetgeen niet mogelijk is.

Bij optimalen zuurgraad wordt met 0.1 gram hexamethyleentetramine in 100 cM³ urine dezelfde concentratie aan formaldehyde bereikt. Bij het mislukken van de hexamethyleentetraminetherapie moet men dus door een geschikten indicator (bijv. neutraalrood) controleeren of de urine niet neutraal of alkalisch is en zoo ja, dan moet men voor een omslag tot zure reactie zorgen. Dit kan geschieden door toediening van allotropin (verbinding van natriumphosphaat met hexamethyleentetramine) of door gebruik van natriumbiphosphaat. Na inname van 5—15 gram biphosphas natricus is de urine het volgende uur van zwak alkalisch of neutraal zuur

geworden. Ook kan men na het catheteriseeren een zuur depot in de blaas brengen, zoodat de alkalische urine aangezuurd wordt. De zuurgraad van de aan te wenden vloeistof mag niet grooter zijn dan $pH = 5$, maar toch moet zij een groote capaciteit hebben om alkali te binden en hiervoor is eene $\frac{1}{2}$ N. (circa 7 %) oplossing van $Na_2 H_2 PO_4$ zeer geschikt.

Hexamethyleentetramine werkt slechts dan desinfecteerend, wanneer zure urine in de blaas aanwezig is. Is dit niet het geval, dan moet men door vleeschspijzen of door natriumbiphosfaat de urine zuur maken.

§ IV. OVERGANG VAN HEXAMETHYLEENTETRAMINE IN DE MELK.

Buccura (Zeitschr. f. experim. Pathologie u. Therapie, 1909) heeft het eerst den overgang van hexamethyleentetramine in de melk der vrouw nagegaan. Bij gebruik van driemaal daags 0.5 gram hexamethyleentetramine gedurende tien dagen en van viermaal daags 0.5 gram gedurende vier dagen door twee verschillende personen kon hij elken dag met zeer groote waarschijnlijkheid geringe hoeveelheden hexamethyleentetramine aantoonen.

Het aantoonen geschiedde door de melk met wijnsteen-zuur aan te zuren, met alcohol te precipiteeren en in het filtraat de hexamethyleentetramine met platinachloride te isoleeren.

Door splitsing met zoutzuur van het laatst verkregen neerslag toonde hij in het destillaat formaldehyde aan. Koldewijn (Acad. Proefschrift. Leiden, 1910 101) heeft deze proeven herhaald met melk eener koe, die gedurende veertien dagen 15 gram hexamethyleentetramine toegediend kreeg. In plaats van isolatie van het hexamethyleentetramine met platinachloride trachtte hij de aanwezigheid van het geneesmiddel direct aan te toonen door te reageeren op formaldehyde met de gevoelige reacties van Voisenet (Bull. Soc. Chim. de Paris **33**,

1198 (1880)) en van Hehner (Zeitschr. f. Anal. Chem. **39**, 330 (1900)). De uitslag was positief; eene quantitative bepaling gaf ongeveer 0.5 milligram hexamethyleentetramine per 100 cM³ melk. Het vermoeden, door Koldewijn (bladzijde 105) uitgesproken, dat hexamethyleentetramine als zoodanig in de melk voorkomt en niet in den vorm van de splitsingsproducten formaldehyde en ammoniak, wil ik gaarne onderschrijven.

De gemakkelijkerheid toch, waarmede formaldehyde zich aan eiwitten bindt, zou het bestaan van sporen vrij formaldehyde niet mogelijk maken. Aan de hand van de genomen proeven besluit Koldewijn, dat hexamethyleentetramine in koemelk, na gebruik van vrij groote doses, in geringe hoeveelheid wordt teruggevonden.

HOOFDSTUK IX.

Hexamethyleentetramine en zijne verbindingen in de receptuur.

§ I. ONVEREENIGBAARHEID.

Hexamethyleentetramine is een specifiek gencesmiddel en wordt daarom in den regel zonder eenige bijvoeging in poeders voorgeschreven. De gemakkelijheid, waarmee het met tal van stoffen reageert, maakt het voorschrijven in combinaties gevaarlijk. Nog meer geldt dit voor de verbindingen van hexamethyleentetramine met zuren, die in waterige oplossing min of meer zullen ontleden onder afsplitsing van formaldehyde en welke bij aanwezigheid van sterke zuren zelf ook direct gesplitst worden.

In zijn „Incomptabilities in prescriptions” geeft E. A. Ruddiman Ed. III 1918, de voornaamste punten, waarop gelet dient te worden, terwijl ook de litteratuur verschillende aanwijzingen geeft:

Heet water ontleedt het (Münch. Med. Woch. **66**, 653 (1919)).

Met zuren geeft het zouten, die meestal goed oplosbaar zijn, echter tevens ontleed worden, vooral bij verwarming. Het maakt uit ammoniumchloride ammoniak vrij. Eene waterige oplossing geeft neerslag met sublimaat en met eene niet te verdunde oplossing van looizuur.

Met H_2O_2 ontstaat eene additieverbinding (Berl. Ber. **45**, 2571 (1912)).

Met antipyrine en zuur vormt zich eene onoplosbare verbinding (Arch. d. Pharm. **250**, 647 (1912)).

Eene geconcentreerde oplossing geeft een neerslag met natriumphosphaat, salicylaat en benzoaat. Met resorcine ontstaat eene kristallijne verbinding (Pharm. Z. H. **44**, 491 (1903)).

Met overmaat zilvernitraat ontstaat een wit neerslag. Een poeder van hexamethyleentetramine met lithium-

carbonaat, benzoëzuur, natriumbenzoaat, natriumsalicylaat, salol of lithiumbenzoaat wordt in eenige dagen vochtig of vloeibaar onder ontleding.

Met acidum aceto-salicylicum ontstaat azijnzuur onder ontleding, gevolgd door formaldehyde. Gewreven met antipyrine ontstaat een phenolreuk en wordt het mengsel vloeibaar.

Hetgeen voor hexamethyleentetramine geldt, dient ook voor zijne verbindingen, waarbij bovendien nog gelet moet worden op de onvereenigbaarheid der componenten. Zoo zal hexamethyleentetramine met zeer verdund zoutzuur slechts zeer langzaam ontleden, bij saliformine slaat echter direct het salicylzuur neer. Behalve aan de bovengenoemde punten, moet ook de aandacht geschonken worden aan de werking van hexamethyleentetramine als zwakke base. Deze werking komt tot uiting, indien men de stof zou voorschrijven tegelijk met alcaloïdzouten.

Door mij werd waargenomen, dat bij toevoeging van hexamethyleentetramine aan waterige oplossingen van chininebisulfaat, chininebioxalaat en morphinehydrochloride neerslagen ontstonden. Bij de chininezouten ontstonden deze direct en bleken te bestaan uit chininesulfaat en oxalaat, doch bij zoutzure morphine ontstond eerst na eenigen tijd staan kristallisatie, welke kristallen uit morphinebase bestonden.

Bij andere alcaloïdzouten, als chininesulfaat, codeïnehydrochloride, emitinehydrochloride, strychninenitraat, pilocarpinehydrochloride, chininehydrochloride ontstonden geen neerslagen. (Zie het betreffende hoofdstuk.) Hexamethyleentetramine is dus onvereenigbaar met zure alcaloïdzouten, welker oplosbaarheid grooter is dan die van de neutrale zouten en tevens met morphinehydrochloride.

Met morphinebase, die zich na eenigen tijd afzet en een phenolgroep bevat, gaat hexamethyleentetramine

geen verbinding aan. Dit vindt zeker zijn oorzaak in het feit, dat morphine een te zwak phenol is, daar toch carbolzuur zich in waterige oplossing zeer gemakkelijk aan hexamethyleentetramine bindt.

Gewezen dient ook te worden op de onvereinigbaarheid van hexamethyleentetramine met ortho-oxychinolinesulfaat (in den handel als chinisol en superol). Voegt men, bij eene waterige oplossing van dit desinfectiemiddel hexamethyleentetramine, dan slaat onmiddellijk ortho-oxychinoline in zijn kristallijnen vorm neer. Hexamethyleentetramine vormt hiermede onder deze omstandigheden geene verbinding, terwijl die op andere wijze ook niet verkregen kon worden. Vermoedelijk staat dit ook in verband met het zwakke phenolkarakter van oxychinoline.

Nu is een gelijktijdig voorschrijven van een in- en uitwendig desinfectiemiddel in de receptuur niet te verwachten. Het zou echter mogelijk kunnen zijn, dat bij blaasspoeling met chinisol of superoloplossing bij gelijktijdig gebruik van hexamethyleentetramine deze lichamen met elkaar konden regeeren. Behalve eene plaatselijke, misschien wel onaangename etsende werking van oxychinoline, zou de chinisol- of superoloplossing een groot gedeelte van hare desinfecteerende kracht inboeten.

§ II. RATIONEELE TOEDIENING.

Hexamethyleentetramine wordt veelal in poeders voorgeschreven. De vraag rijst echter of dit de juiste artsenvorm is, daar toch gebleken is, o. a. uit het onderzoek van Trendelenberg (Munch. Med. Woch. 66, 653 (1919)), dat hexamethyleentetramine door het maagzuur sterk ontleed wordt en dus een groote hoeveelheid ervan niet tot werking komt. Bovendien kan het toedienen van veel hexamethyleentetramine door de doodende werking van het formaldehyde op de pepsine tot spijsverteringsstoornissen leiden.

Het is dus logisch, dat men tracht het geneesmiddel onaangetast de maag te laten passeeren en is dan ook het aanwenden van hexamethyleentetramine in geharde gelatineuze capsules de meest aangewezen geneesmiddelvorm.

De pogingen, om geneesmiddelen in een vorm te geven, die de werking van den maaginhoud kan weerstaan, zijn reeds zeer oud. Oorspronkelijk gebruikte men pillen, die men omhulde met schellak, collodium, harsen, was en keratine. Deze middelen waren echter onvolkomen, als ook het eerste voorschrift voor gekeratineeerde pillen van Unna, Ceppi en Yvon (*Pharm. Zeit.* **36**, 93 (1891)), waarbij G. Veder in eene modificatie een salolovertrek toepaste. Sahli en Weyland hadden meer succes met eene poging, waarbij zij gelatineuze capsules met formaldehyde hardden, waardoor de formaldehydegelatine niet in pepsinezoutzuur, maar wel in het alkalische pancreassap oploste. Sahli noemde ze Glutoïdecapsules en beval zijne capsules aan voor diagnostische doeleinden om eene goede pancreaswerking na te gaan. Als zoodanig hebben zij echter weinig toepassing gevonden. Lossen n.l. de capsules in het darmvocht goed op, dan is de pancreaswerking goed: is dit echter niet het geval, dan verkeert men in het onzekere, dat de pancreaswerking onvoldoende is of dat de capsules te lang in de maag gebleven zijn. Hoewel uit de uitvoerige onderzoekingen van Sahli bleek, dat zijne capsules eerst in het darmkanaal oplosten, hadden zij volgens Rumpel (*Therap. Monatshefte* **20**, 369 (1906)) ook het bezwaar, dat door het gebruik van waterige formaldehydeoplossing de capsules te sterk opzwellen en de formaldehydewerking te intensief was. Bovendien konden de reeds gevulde capsules slechts gehard worden, indien zij in water onoplosbare of moeilijk oplosbare stoffen bevatten. Capsulae operculatae kunnen volgens de methode van Sahli niet gehard worden, daar zij ook te sterk opzwellen, hunnen vorm verliezen en dan onvoldoende

sluiten. Deze bezwaren wist Rumpel te overwinnen door formaldehyde in alkohol, aether of in zulke vloeistoffen opgelost te gebruiken, dat de gelatine in het geheel niet of slechts in geringen graad kan opzwellen. Aldus kunnen ook de in elkander geschoven deelen der capsulae operculatae gehard worden waarbij de capsules vooraf met collodium gesloten worden. Ook capsules met goed oplosbare stoffen zijn na de vulling gemakkelijk te harden, omdat de formaldehydeoplossing dan niet door de gelatinelaag heen dringt en de vulling der capsule droog blijft. Proeven met deze capsules hebben volgens v. Strümpell (Münch. Med. Woch. 54, 31 (1907)) tot zeer goede resultaten geleid.

Daar de Rumpel'sche capsules in den handel gebracht worden door de Pohl'sche capsulefabriek te Schönbaum (Danzig) gevuld met geneesmiddelen in verschillende doseeringen, heb ik eenige capsules gevuld met $\frac{1}{2}$ gram hexamethyleentetramine (capsulae geloduratae) uit den handel betrokken, om na te gaan in hoeverre zij bestand waren tegen den invloed van kunstmatig maag- en darmvocht. Eenige capsules werden daartoe in kunstmatig maagsap, bevattend 0.2 % zoutzuur en 1 % pepsine, gebracht en de vloeistof op 37° C. gehouden. Geregeld werd nagegaan of veranderingen optraden. De capsules waren donkerrood gekleurd, terwijl het kunstmatig maagsap aanvankelijk kleurloos was, doch na $1\frac{1}{2}$ uur een lichtroode tint vertoonde.

Ik schreef dit kleuren van de vloeistof toe aan het in oplossing gaan van een gedeelte der kleurstof van de roode capsules, doch bij het uitnemen der capsules na twee uren digereeren in het maagsap om ze te brengen in de pancreasoplossing, bevattende 1 % pancreon en 2 % soda, bleek mij, dat de capsules hare elasticiteit verloren hadden en zeer hard waren. Bovendien waren alle capsules gebarsten en was de inhoud, een vloeistof, die sterk naar formaldehyde rook, rood gekleurd en gedeeltelijk uit de capsules getreden.

Daaruit moet geconcludeerd worden, dat de capsulae geloduratae, die met tal van geneesmiddelen gevuld, in den handel worden gebracht, voor de toediening van hexamethyleentetramine ongeschikt zijn. Het kunstmatig maagsap diffundeert namelijk door den gelatineuzen wand der capsule, brengt de hexamethyleentetramine tot oplossing, terwijl het zoutzuur bij 37° C. een groot gedeelte van den inhoud splitst tot formaldehyde. Dit formaldehyde oefent ook door de verhoogde temperatuur eene sterk verhardende werking uit op den binnenwand der capsule. Tengevolge daarvan treden spanningen op tusschen binnen- en buitenwand en moet de capsule noodwendig barsten. Deze bijzondere afwijking bij de met hexamethyleentetramine gevulde capsule is door den fabrikant zeker niet voorzien en is door de capsulae geloduratae het vraagstuk om hexamethyleentetramine onveranderd de maag te laten passeeren niet opgelost.

OVERZICHT DER RESULTATEN.

Na een litteratuuroverzicht gegeven te hebben van de formaldehyde- en hexamethyleentetraminepreparaten, welk overzicht de uitgebreide toepassing dezer geneesmiddelen in de geneeskunst demonstreert, moet zeker vermeld worden, dat een overzicht van deze groote groep geneesmiddelen slechts zeer tijdelijk als volledig beschouwd mag worden, daar toch het aantal dezer preparaten om zoo te zeggen dagelijks grooter wordt.

De talrijkheid dezer geneesmiddelen maakte beknoptheid in beschrijving en bijzonderheden noodzakelijk. Ik heb gemeend mij daarom te moeten beperken tot het voornaamste. Mijn doel, weer te geven, wat momenteel op dit gebied bestaat, is daarmede bereikt, terwijl de lezer, die meer mocht verlangen door de talrijke litteratuuropgaven in staat is zich meerdere bijzondere gegevens te verschaffen.

Voor de formaldehydezeepoplossing werd eene eenvoudige, snelle methode uitgewerkt voor de bepaling van het vetzuurgehalte. De invloeden werden nagegaan, die eene afname van het formaldehydegehalte konden veroorzaken. Gebleken is, dat formaldehyde niet op zeepen van verschillende vetzuren inwerkt en dat daardoor, evenmin als door polymerisatie tot paraformaldehyde, het formaldehydegehalte kan achteruitgaan. De troebeling of het vast worden van formaldehydezeepoplossing zijn niet het gevolg van condensatie van zeep met formaldehyde of polymerisatie van het laatste, maar alleen toe te schrijven aan eene verminderde oplosbaarheid van zeep in formaldehydeoplossing.

De zeepen van olijfolie, ricinusolie en cocosolie bleken het best oplosbaar in formaldehydeoplossing. Na verdere vergelijking van het schuimend vermogen en de bestendigheid van het schuim van verschillende zeepen.

bleek olijfolie in de eerste plaats, daarna oliezuur, het meest geschikt voor de bereiding van formaldehyde-zeepoplossing, waarvoor een voorschrift gegeven werd met de eischen, die men aan een aldus bereid preparaat mag stellen.

Bij het gebruik van hexamethyleentetramine bleek mij het Esbach's reagens ongeschikt voor het aantoonen van eiwit in urine door mogelijke vorming van het picrinezure zout, dat in fijn kristallijnen vorm op een eiwitneerslag gelijk. De binding van hexamethyleentetramine met jodium, bromium en chloor is bijzonder los en niet te gebruiken voor een quantitatieve bepaling.

Gebleken is, dat de verbinding met picrinezuur door hare groote oplosbaarheid goed bruikbaar is.

De bereidingsmethoden van de meest gebruikte verbindingen van hexamethyleentetramine met zuren werden gecontroleerd, terwijl voor de bereiding van salicylzuur en campherzuurhexamethyleentetramine een nauwkeurig voorschrift uitgewerkt werd.

Nieuwe verbindingen werden gemaakt van hexamethyleentetramine met oxaalzuur, citroenzuur, dimethylsulfaat, diaethylbarbituurzuur, saccharine, phenylechinolinecarboonzuur en oxyphenylechinolinecarboonzuur, terwijl de samenstelling dezer verbindingen werd bepaald.

De waarnemingen van Howell en Keyser werden bevestigd, dat hexamethyleentetramine een ongunstigen invloed uitoefent op de pepsinewerking. Bovendien werd bevonden, dat gelijktijdige toediening van zoutzuur hierin geene noemenswaardige verbetering brengt. De verbindingen van hexamethyleentetramine met zuren hebben dezelfde ongunstige werking, doch is deze ongunstige invloed bij boorzuur en anhydromethyleenci-

troenzuur gering en die bij salicylzuur en sulfosalicylzuur zeer sterk.

Aan de hand van de reeds bekende en de thans door mij bereide verbindingen van hexamethyleentetramine werd nagegaan, met welke stoffen hexamethyleentetramine het beste verbindingen aangaat. Hierbij bleek, dat stoffen met sterk zuur of phenolkarakter het gemakkelijkst verbindingen vormen. De verhouding van hexamethyleentetramine tot alcaloïdzouten en alcaloïden reagentia werd bestudeerd, waarbij het alcaloïdachtig karakter van hexamethyleentetramine op den voorgrond werd gebracht, terwijl bovendien bleek, dat zich tusschen alcaloïdzout en hexamethyleentetramine in waterige oplossing een evenwicht vormt, dat verschoven kan worden door een der componenten, de alcaloïdbase, door een goed oplosmiddel uit te schudden.

Een samenvatting werd gegeven van de onvereinigbaarheid van hexamethyleentetramine en hare verbindingen. Bovendien werd door eigen onderzoek vastgesteld, dat de verbindingen met zuren onvereinigbaar zijn met sterkere zuren en ook door het maagsap ontleden in de componenten. Hieruit volgt, dat een mengsel van de componenten hetzelfde therapeutische effect moet hebben als de verbinding. Hexamethyleentetramine is onvereinigbaar met oplossingen van zure zouten der alcaloïden, van zoutzure morphine en van ortho-oxy-chinolinesulfaat (chinosol of superol). Het vraagstuk om hexamethyleentetramine aan den ontledenden invloed van het maagsap te onttrekken is door het gebruik van geharde gelatineuze capsules niet opgelost, daar deze door de verhardende werking van het afgesplitste formaldehyde ten gronde gaan.

STELLINGEN.

I.

Als desinfectiëns voor blaas en urinewegen dient hexamethyleentetramine toegediend te worden in een vorm, waarin deze stof de maag onveranderd passeert.

II.

De synthese van verbindingen van hexamethyleentetramine met zuren is uit een therapeutisch oogpunt irrationeel. Zij vormt slechts bruikbare receptuurvormen met vaste onderlinge verhoudingen der componenten.

III.

Bij toediening van hexamethyleentetramine en zijne verbindingen is het Esbach's reagens ongeschikt voor het onderzoek van de urine op eiwit.

IV.

Hexamethyleentetramine kan met meer recht dan antypirine, phenacetine en acetanilide tot de z.g. kunst-alcaloïden gerekend worden.

V.

De methode der Pharm. Ned. IV ter bepaling van het jodiumgehalte van Glandulae Thyreoïdae Ovis is foutief door het gebruik van alkoholhoudend chloroform.
(Pharm. Weekblad 54, 350 (1917).)

VI.

De eisch van de Pharm. Ned. IV, dat droog ontvet poeder van Glandulae Thyreoïdae Ovis 0.4 % jodium moet bevatten, is te hoog gesteld.
(Pharm. Weekblad 55, 1429 (1918).)

VII.

De uitkomsten van de methoden, in de litteratuur aangegeven, ter bepaling van het ontkleurend en absorbeerend vermogen van kool, gaan niet parallel voor verschillende koolsoorten.

VIII.

In de praktijk dient de waardebepaling van ontkleuringskool zich te richten naar het doel, dat men door het gebruik van de kool bereiken wil.

IX.

De thans bekende methoden van onderzoek van *Balsamum peruvianum* zijn onvoldoende om natuurlijke balsem van een synthetisch product te onderscheiden.

X.

De proef van Dodge en Olcott is het meest doelmatig voor het aantoonen van gurjunbalsem in *Balsamum Copaivae*.

(American Druggist 1895, No. 5.)

XI.

De bepaling van het smeltpunt van een alcaloïdzout heeft weinig waarde voor het onderzoek op zuiverheid. Voor dit doel bepale men het smeltpunt van de afgescheiden base.

XII.

Door de onderzoekingen van Hofman, Heine en Höchtlen is aannemelijk gemaakt, dat Berlijnsch en Turnbull's blauw dezelfde verbindingen zijn.

(Annalen der Chemie 337, I (1904).)

XIII.

Het microchemisch onderzoek heeft voor de juiste beschrijving van het zaad groote waarde, meer als aanvulling dan ter vervanging van de studie der ontwikkelingsgeschiedenis.

(C. van Wisselingh, Bijdragen tot de kennis van de zaadhuid (Pharm. Weekblad **55** (1918), **56** (1919) en **57** (1920).)

XIV.

Het is wenschelijk koolzuur als meststof in den tuinbouw in te voeren.

(Fischer Chem. Zeit. **44**, 247 (1920).)
